



FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE ET
DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION

***CONSCIENCE DE SOI DANS LE
VIEILLISSEMENT NORMAL ET
PATHOLOGIQUE***

Dorothee Feyers
CENTRE DE RECHERCHES DU CYCLOTRON

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en
Sciences Psychologiques

2010-2011

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à rendre possible la réalisation de ce travail.

Je voudrais remercier plus particulièrement Fabienne Collette et Eric Salmon, mes deux promoteurs de thèse, pour m'avoir guidée dans les multiples aspects de ce travail, pour leur disponibilité, leur gentillesse ainsi que pour leur écoute et leurs précieux conseils.

Mes remerciements s'adressent également à Madame Béatrice Desgranges, Monsieur Michel Isingrini et Monsieur Serge Brédart qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être membres de mon jury de thèse et d'avoir évalué ce travail.

Dans mon parcours, je suis redevable à tous mes collègues du Centre de Recherches du Cyclotron pour leur soutien et leur aide précieuse notamment pour l'acquisition des données en IRM lors de ma première grossesse. Je tiens à remercier tout particulièrement la petite équipe de l'« Aging Memory group » à savoir Christine Bastin, Sarah Genon, Mohamed Ali Bahri et Haroun Jedidi pour leurs disponibilité, leurs encouragements, leur dévouement et précieux conseils.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé aux études présentées dans ce travail et aux étudiants avec qui j'ai collaboré dans le cadre de leur diplôme.

Merci très chaleureusement à tous mes amis proches qui m'ont accompagnée dans ces années de doctorat et qui ont partagé mes enthousiasmes autant que mes moments difficiles.

Enfin, je ne peux passer sous silence l'aide et le soutien précieux de mes proches qui vécurent de près ou de loin les aléas de mon travail. Mes pensées s'adressent tout particulièrement à mon prince Max et à mon petit chevalier Théo.

Table des matières

Partie théorique

INTRODUCTION	13
Chapitre 1	17
LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	17
1. INTRODUCTION	17
2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	18
3. DESCRIPTION DES DÉFICITS.....	21
4. TRAITEMENT DE L'INFORMATION ÉMOTIONNELLE.....	27
Chapitre 2	29
L'ANOSOGNOSIE.....	29
1. DESCRIPTIONS INITIALES	29
2. DÉFINITIONS DU TERME.....	29
3. ETIOLOGIE DE L'ANOSOGNOSIE	30
4. CONCEPTS ASSOCIES	31
5. DOMAINES DANS LESQUELS EST SUSCEPTIBLE DE S'EXPRIMER L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.	34
6. CORRELATS CLINIQUES DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	35
7. PRÉVALENCE DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	37
8. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'ANOSOGNOSIE	37
9. MODÈLES THÉORIQUES PROPOSÉS POUR L'ANOSOGNOSIE ET LA CONSCIENCE DE SOI	41
Chapitre 3	53
L'ANOSOGNOSIE DANS LE DOMAINE DE LA COGNITION.....	53
1. CONSCIENCE DES CAPACITES COGNITIVES DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL.....	53
2. L'ANOSOGNOSIE POUR LA COGNITION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER..	57

Chapitre 4	65
L'ANOSOGNOSIE DANS LE DOMAINE DE LA PERSONNALITE	65
1. CONSCIENCE DE LA PERSONNALITÉ DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL....	66
Chapitre 5	73
SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	73
1. CORRÉLATS NEURONAUX LIÉS À L'ANOSOGNOSIE COGNITIVE	74
2. CORRÉLATS NEURONAUX LIÉS À L'ANOSOGNOSIE DE LA PERSONNALITÉ ..	77

Partie expérimentale

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	81
Chapitre 6	85
INTRODUCTION METHODOLOGIQUE	85
1. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE ET ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE	85
2. IMAGERIE PAR TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS ET ANALYSES DU METABOLISME CEREBRAL.....	86
Chapitre 7	89
ETUDE 1	91
1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE	91
2. INTRODUCTION.....	93
3. METHODS	95
4. RESULTS	101
5. DISCUSSION	106
6. CONCLUSION	109
Chapitre 8	111

ETUDE 2	113
1. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	113
2. PARTICIPANTS	129
3. ANALYSE DE RÉGRESSION	133
Chapitre 9	147
ETUDE 3	149
1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE	149
2. INTRODUCTION	151
3. MATERIALS AND METHODS	153
4. RESULTS	158
5. DISCUSSION	166
Chapitre 10	173
ETUDE 4	175
1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE	175
2. INTRODUCTION	177
3. MATERIALS AND METHODS	180
4. RESULTS	186
5. DISCUSSION	194

Discussion générale

RÉSUMÉ DES ÉTUDES	205
RÉFLEXIONS GÉNÉRALES	211
1. RÉFLEXIONS LIÉES À LA CONSCIENCE DE SOI ET À L'ANOSOGNOSIE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIQUE	211
2. RÉFLEXIONS RELATIVES AUX TROIS TYPES D'ANOSOGNOSIE PROPOSÉES DANS LE MODÈLE DE CONSCIENCE COGNITIVE	213

Table des matières

3. LE SUBSTRAT NEURONAL DE L'ANOSOGNOSIE DE LA MÉMOIRE ET DE LA PERSONNALITÉ	220
4. IMPLICATION DE PROCESSUS NON-COGNITIFS DANS LE JUGEMENT DE SOI	222
5. IMPLICATION DU REGARD DES AUTRES DANS L'ÉVALUATION DE SOI	224
6. IMPLICATION DE CONNAISSANCES GÉNÉRALES NON-RELIÉS À SOI DANS LE JUGEMENT DE SOI	225
7. CRITIQUES ADRESSÉES À NOTRE PROTOCOLE DE RECHERCHE ET À NOS MÉTHODES.	227
PROPOSITIONS VISANT À AMÉLIORER LE MODÈLE	233
1. INTÉGRATION D'UN MODULE ÉMOTIONNEL	233
2. RENDRE LE MODÈLE PLUS DYNAMIQUE	233
3. OUVRIR L'ÉVALUATION DE SOI À LA PERCEPTION DES AUTRES	234
4. ACCÈS AUX CONNAISSANCES GÉNÉRALES	234
5. PRÉCISION DU MODULE DE LA BASE DE CONNAISSANCES PERSONNELLES	235

Conclusion

CONCLUSION	239
REFERENCES.....	243

Partie théorique

INTRODUCTION

Il y a trois ans, ma grand-mère a constaté quelques pertes de mémoire chez mon grand-père. « Rien de grave, nous dit-elle, mais c'est vrai qu'il n'est plus comme avant. Il oublie beaucoup de choses et me pose souvent les mêmes questions pendant la journée. C'est fatigant, tu sais! Je perds parfois patience.» Avec un peu de recul, on est plus attentif et on se dit qu'en effet lors de nos précédentes visites chez nos grands-parents, certains comportements ou réactions de mon grand-père nous ont un peu surpris. « C'est la vieillesse », nous disent certains ; « Il a toujours été comme ça, ça s'accroît juste avec l'âge », nous disent d'autres. Apparemment c'est donc normal. Pourtant, au fur et à mesure des semaines et des mois qui s'écoulent, on commence à ne plus reconnaître notre grand-père. « Certains traits de son caractère ont changé, dit ma grand-mère. Il est plus agressif, plus suspicieux. Il ressasse souvent les faits du passé mais surtout la vie au quotidien devient plus difficile.» Ma grand-mère n'ose plus lui faire confiance pour les courses. Même avec une liste, il oublie des choses. « Tu sais, il semble confus quand on chamboule ses habitudes, pourtant c'est toujours lui qui s'est occupé des courses », nous raconte-t-elle. Ma grand-mère se confie petit à petit auprès des uns et des autres. Toutes ses inquiétudes mises bout à bout nous font prendre conscience des difficultés qu'elle rencontre au quotidien. Les déficits commencent à prendre une ampleur trop importante, il faut agir ! On finit par convaincre notre grand-mère de prendre rendez-vous chez un spécialiste de la mémoire pour établir un diagnostic.

Mon grand-père ne voyait pas trop l'intérêt d'aller à ce rendez-vous chez le médecin, mais il accepte tout de même de s'y rendre. Il lui semble qu'il s'est bien débrouillé pour répondre aux différentes questions qui lui ont été posées. Il s'avère pourtant que ses performances pour certaines épreuves neuropsychologiques sont faibles. Il ne sait pas très précisément se situer dans le temps, il lui est, par exemple, difficile de se rappeler le nom de ses arrière-petits-enfants et ce, même pour ceux qu'il a souvent l'occasion de voir. Lors de ces entretiens, ma grand-mère trouve enfin l'occasion d'expliquer à un professionnel les difficultés auxquelles ils sont confrontés dans leur vie de couple. Même si on s'y attendait, le diagnostic n'a pas été facile à accepter : « Maladie d'Alzheimer très probablement. Je vous propose Madame d'établir un suivi avec Monsieur afin de voir comment évoluent les déficits. Chez

certaines personnes, la maladie peut évoluer lentement alors que chez d'autres l'évolution peut être plus rapide. Je vais également lui prescrire un traitement médicamenteux pour l'aider au niveau de sa mémoire. On ne peut pas guérir la maladie, mais chez certains patients le traitement a montré certaines améliorations.»

Au début, ma grand-mère nous dit que mon grand-père a parfois conscience de ses difficultés, si bien qu'il lui arrive même d'en pleurer. Mais avec le temps ces moments de conscience deviennent de plus en plus rares, jusqu'à disparaître. Il lui arrive même d'accuser ma grand-mère de vouloir le faire passer pour fou. La maladie a fini par évoluer très rapidement. L'absence de conscience de ses déficits que présentait mon grand-père, ainsi que ses comportements de plus en plus inadaptés rendaient leur quotidien difficile, jusqu'à en devenir dangereux pour eux deux. A son grand regret, ma grand-mère n'a pas pu le garder au domicile. Il lui était devenu impossible de gérer l'état psychologique de mon grand-père mais aussi de prendre en charge les soins dont il avait besoin. Elle s'est donc résolue à le placer dans une institution adaptée. Il nous a quitté deux ans à peine après que le diagnostic ait été posé.

En dehors des questions relatives à la maladie et à son évolution, la question du bien être de mon grand-père et de sa conscience par rapport à sa maladie ont rapidement et très souvent, été les sujets de mes nombreuses communications téléphoniques avec ma grand-mère. « Est-ce qu'il se rend compte de ce qui lui arrive ? Et si je dois le placer, comment va-t-il le vivre ? ».

Cet exemple illustratif ne représente pas un cas isolé. Il se rapporte malheureusement au quotidien de nombreuses familles dont l'un des membres présente une démence. Les entretiens avec la famille des patients déments démontrent l'importance de la conscience de soi et de sa maladie ou de l'absence de celle-ci, (que l'on définit alors par le terme d'anosognosie), dans la gestion de la maladie. De surcroît, on ne peut que constater, au niveau clinique, que l'impact de ce symptôme dans la vie quotidienne peut, chez certains patients se révéler plus important que celui des déficits cognitifs en eux-mêmes.

Afin de mieux comprendre les mécanismes de l'anosognosie, nous avons cherché à déterminer l'origine de celle-ci au cours de la maladie d'Alzheimer. Dans cette optique, nous nous sommes attelés à éprouver le seul

modèle cognitif expliquant à ce jour les mécanismes de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du 'Modèle de la Conscience Cognitive' (CAM, 'Cognitive Awareness Model') proposé par Agnew et Morris en 1998 et révisé par Morris et Hannesdottir en 2004. A partir de données issues d'épreuves neuropsychologiques et de l'exploration du métabolisme cérébral nous nous sommes proposés de tester la validité des hypothèses avancées dans ce modèle de la conscience cognitive afin d'expliquer l'altération de la conscience de soi ainsi qu'elle est souvent observée au cours de la maladie d'Alzheimer.

Notre thèse est scindée en trois parties principales : une partie théorique tout d'abord, une partie expérimentale ensuite et enfin une discussion générale.

En ce qui concerne la partie théorique, un premier chapitre introduit brièvement quelques généralités relatives au domaine du vieillissement pathologique et plus particulièrement à la maladie d'Alzheimer. Ensuite, un second chapitre sera consacré à l'introduction des connaissances actuelles relatives au domaine de l'anosognosie. Les points suivants y seront abordés : les différentes définitions qui ont été données à l'anosognosie, les hypothèses quant à son origine et ses mécanismes, les corrélats cliniques explorés, la prévalence de ce symptôme au cours de la maladie d'Alzheimer, ainsi que les différentes méthodes d'évaluation qui seront utilisées pour l'étudier. Nous clôturons ce second chapitre par une présentation détaillée de deux modèles de la conscience, largement adoptés au sein de la littérature et qui ont guidé nos recherches et réflexions : - le modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) ainsi que celui de la mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Les trois derniers chapitres de cette partie théorique seront plus particulièrement dédiés à l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, le troisième chapitre est consacré à une revue de la littérature concernant l'anosognosie des déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Le chapitre quatre sera consacré à l'anosognosie de la personnalité dans la maladie d'Alzheimer. Enfin, les substrats neuronaux de l'anosognosie de la cognition et de la personnalité au cours de la maladie d'Alzheimer seront évoqués dans un cinquième chapitre.

La partie expérimentale sera consacrée à la présentation de quatre études réalisées dans le cadre de notre travail. Cette partie débutera par un bref chapitre introductif (chapitre 6). Les différentes méthodologies utilisées

dans nos études y seront brièvement présentées. Notre première étude sera décrite dans le chapitre 7. Elle consistait en une exploration des substrats neuronaux de la conscience de soi dans le vieillissement normal à partir d'analyses de connectivité fonctionnelle. Notre seconde étude sera présentée dans le chapitre 8. Elle visait à éprouver le modèle de la conscience de soi (Agnew & Morris, 1998) à partir d'épreuves neuropsychologiques. Notre troisième étude sera quant à elle présentée dans le chapitre 9. Elle consistait à éprouver le modèle de conscience cognitive à partir d'un questionnaire de jugement de capacité de mémoire et ce sur base à la fois d'une évaluation neuropsychologique et de l'étude du métabolisme cérébral dans la maladie d'Alzheimer. Enfin notre dernière étude sera présentée dans le chapitre 10. Elle visait à explorer l'anosognosie de la personnalité actuelle à la lumière du modèle de la conscience cognitive sur base d'une évaluation neuropsychologique et d'une étude du métabolisme cérébral chez des sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer.

La dernière partie de cet ouvrage sera consacrée à une discussion générale des résultats obtenus dans nos différents travaux. A la suite d'un résumé des quatre études constituant notre thèse, nous aborderons au sein d'une discussion globale les différentes réflexions découlant de nos travaux quant à leur contribution dans le domaine de la compréhension de la conscience de soi et de l'anosognosie au cours du vieillissement normal et pathologique. Nous discuterons également du modèle théorique qui a guidé nos recherches. Différentes suggestions seront émises en vue de compléter et d'affiner ce modèle. Quelques réflexions critiques concernant notre protocole de recherche ainsi que les méthodes utilisées dans nos travaux seront à leur tour discutées. Enfin, quelques perspectives relatives à la continuité de nos travaux seront envisagées.

Chapitre 1

LA MALADIE D'ALZHEIMER.

La maladie d'Alzheimer ayant déjà fait l'objet de nombreux travaux par le passé, la présentation que nous en proposons dans ce chapitre est intentionnellement concise et vise principalement à appréhender les notions et les concepts qui seront envisagés et exploités dans la suite de notre travail. Il convient de noter que les sections 1, 3 et 4 sont extraites d'un livre récent consacré à la présentation de la maladie d'Alzheimer¹.

1. INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une pathologie s'inscrivant dans le groupe des démences d'origine neurodégénérative à prédominance corticale et représente plus de 35 à 50% de l'ensemble des syndromes démentiels. D'un point de vue clinique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par une apparition insidieuse et l'absence presque complète de signes déficitaires à l'examen neurologique. Elle s'exprime donc essentiellement par une détérioration progressive des fonctions cognitives, ainsi que par la survenue de troubles émotionnels et comportementaux. Au plan neuropathologique, cette maladie se caractérise par une diminution de la masse cérébrale et une atrophie corticale, se marquant de façon préférentielle dans les régions temporo-pariétales et frontales, ainsi que dans les régions hippocampiques. Toutefois, l'élément lésionnel le plus important consiste en la présence de modifications au niveau cellulaire : pertes neuronales et synaptiques, apparition de plaques neuritiques (lésions extracellulaires constituées principalement par l'accumulation de peptide amyloïde A β) et plages de dégénérescence neurofibrillaire (lésions intra-neuronales formées par l'accumulation de neurofilaments, principalement constitués d'une protéine tau anormalement phosphorylée).

¹ Collette, F., Feyers, D., & Bastin, C. (2008). La maladie d'Alzheimer. In K. Dujardin, P. Lemaire (Eds). Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique (pp. 105-122). Paris: Masson.

Du fait du vieillissement global de la population et de l'augmentation de la prévalence des troubles démentiels avec l'âge, le nombre de patients atteints par la maladie d'Alzheimer ne cesse de croître, avec une prévalence de la maladie doublant tous les 5 ans entre 60 et 90 ans. Ces données indiquent l'importance du problème social et économique que constitue cette maladie (et ses formes apparentées) et démontrent combien il est essentiel de mieux la comprendre afin de la dépister de façon précoce et d'optimiser les stratégies thérapeutiques ou palliatives disponibles.

2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Bien qu'il existe différentes propositions de critères permettant d'établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, dont ceux proposés par le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), les critères diagnostiques du National Institute of Neurological Disorders pour la maladie d'Alzheimer (NINCDS-ADRDA ; McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price, & Stadlan, 1984) sont actuellement les plus utilisés dans la littérature.

Selon ces critères, on nuance le diagnostic en maladie d'Alzheimer possible, probable ou certaine. Du vivant du patient, il est impossible de poser un diagnostic de certitude, sauf dans l'éventualité rare d'une forme héréditaire. En effet le diagnostic certain ne peut être obtenu que sur base d'un examen anatomo-pathologique autopsique du cerveau (cette certitude étant elle-même relative).

Le diagnostic d'une « maladie d'Alzheimer **possible** » repose sur les trois critères suivants :

- 1) Il s'agit d'une démence à apparition ou évolution variable.
- 2) On exclut la présence d'une maladie systémique² ou d'une autre maladie cérébrale.
- 3) Un déficit cognitif progressif unique est observé.

² Le terme maladie systémique désigne des maladies inflammatoires, généralement auto-immunes, diffuses dont l'origine est inconnue ou imprécise. Ces maladies touchent généralement plusieurs organes et peuvent s'exprimer de différentes façons, notamment par des lésions articulaires ou cutanées. Les organes les plus souvent lésés sont les reins, le cerveau, la moelle, le cœur, les vaisseaux sanguins et les poumons.

Le diagnostic d'une « maladie d'Alzheimer **probable** » est basé quant à lui sur les cinq critères suivants :

- 1) La démence est établie par les antécédents et est confirmée par les épreuves neuropsychologiques.
- 2) Une altération progressive de la mémoire et d'une autre fonction cognitive est observée.
- 3) On ne constate pas de trouble de la conscience.
- 4) La maladie est apparue entre 40 et 90 ans.
- 5) On n'observe pas de désordre systémique¹ ou d'une autre maladie cérébrale pouvant causer la démence.

Le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer probable peut être renforcé par :

- 1) La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), et perceptives (agnosie).
- 2) La perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement.
- 3) Une histoire familiale de troubles similaires surtout si elle est confirmée histologiquement.
- 4) Le résultat aux examens standards suivants :
 - Normalité de l'examen standard du liquide céphalo-rachidien (mais possibilité d'y trouver des protéines spécifiques anormales).
 - EEG normal ou siège de perturbations non-spécifiques comme la présence d'ondes lentes.
 - Présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

D'autres caractéristiques cliniques sont compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- 1) Périodes de plateaux au cours de l'évolution.
- 2) Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids.
- 3) Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- 4) Crises comitiales aux stades tardifs.
- 5) Scanner cérébral normal pour l'âge.

Les signes suivants rendent le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- 1) Début brutal.
- 2) Déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce.
- 3) Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie.

Le diagnostic d'une « maladie d'Alzheimer **certaine** » correspond aux deux critères suivants :

- 1) Présence de l'ensemble des critères cliniques de la maladie D'Alzheimer probable.
- 2) Présence de preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Bien que l'anosognosie ne soit pas incluse dans les critères diagnostiques proposés par McKhann et collaborateurs, l'absence de conscience pour les déficits est largement rapportée par les proches des patients et peut constituer, conjointement avec les pertes de mémoire, une des raisons pour lesquelles une consultation neuropsychologique est sollicitée par la famille du patient. L'absence de conscience du patient de ses difficultés est un symptôme auquel le clinicien doit se montrer attentif au cours de ses consultations.

Le but principal de notre travail étant d'explorer les processus cognitifs associés à l'anosognosie chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer probable, la section suivante est consacrée à une présentation plus détaillée des différents types de mémoire nécessaires à la cognition tels que la mémoire à court terme, la mémoire épisodique et la mémoire autobiographique. Finalement, les fonctions exécutives des patients seront également abordées. Comme nous le verrons dans le chapitre 2, le modèle théorique, qui est actuellement le plus influant pour expliquer l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer et à partir duquel sont basés nos projets de recherche, suggère que chacune de ces mémoires tout comme les processus exécutifs sont nécessaires à un bon fonctionnement de la conscience de soi.

3. DESCRIPTION DES DÉFICITS

3.1 La mémoire à court terme

La mémoire à court terme a pour objet de maintenir temporairement active une petite quantité d'information durant la réalisation de tâches cognitives diverses (tâches de langage, de raisonnement, etc.). De nombreux travaux se sont intéressés aux capacités de rétention temporaire de l'information des patients Alzheimer, tant pour du matériel verbal que visuel et spatial (pour une revue, voir Adam & Collette, 2007).

Un déficit de stockage à court terme de l'information verbale a été mis en évidence de façon assez systématique chez les patients Alzheimer. Ainsi, l'effet de récence³ est réduit dans la maladie et l'empan verbal⁴ des patients est inférieur à celui de sujets âgés normaux. Cependant, ces capacités de stockage réduites ne semblent pas pouvoir s'expliquer (au moins dans les premiers stades de la maladie) par des déficits spécifiques du maintien de cette information. En effet, les effets de similarité phonologique (meilleur rappel pour des mots dissimilaires que similaires phonologiquement) et de longueur du mot (meilleur rappel de mots courts que de mots longs) sont semblables à ceux de sujets âgés normaux⁵.

Dans ce contexte, deux hypothèses alternatives ont été proposées pour rendre compte des performances déficitaires de stockage à court terme de l'information verbale : (1) un support moindre des représentations

³ L'effet de récence renvoie au fait que, lorsqu'on présente des listes de mots supérieures à l'empan, les sujets rappelleront plus fréquemment les derniers mots de la liste, qui se trouvent toujours en mémoire à court terme.

⁴ L'empan d'un sujet représente la quantité maximum d'information qu'il est capable de rappeler selon l'ordre de présentation en un seul essai d'apprentissage

⁵ Dans le cadre du modèle de mémoire de travail, ces deux effets permettent d'évaluer l'intégrité de la boucle phonologique qui est responsable du stockage temporaire de l'information verbale. Elle est constituée d'un stock phonologique (qui maintient l'information durant une brève période) et d'un processus de récapitulation articulatoire (qui réintroduit l'information dans le stock phonologique avant son effacement). L'intégrité du stock phonologique est évaluée au moyen de l'effet de similarité phonologique et celui du processus de récapitulation articulatoire au moyen de l'effet de longueur.

sémantiques et phonologiques résidentes en mémoire à long terme, ou (2) une contribution moindre des processus de contrôle. La contribution des représentations en mémoire à long terme a été évaluée en comparant l'amplitude des effets de lexicalité⁶ et de fréquence phonotactique⁷ chez des sujets âgés normaux et des patients Alzheimer. Ces effets sont de même amplitude dans les deux groupes de sujets, ce qui suggère que la réduction d'empan verbal observée chez les patients ne s'explique pas par une moindre contribution des représentations phonologiques ou lexico-sémantiques. Notons toutefois qu'une étude récente (Peters, Majerus, De Baerdemaeker, Salmon, & Collette (2009) suggère que des déficits liés aux connaissances sémantiques peuvent être partiellement responsables des pauvres capacités de stockage observées dans la maladie d'Alzheimer. Les performances des patients à une tâche de mémoire à court terme étant diminuées pour l'étude de liste de mots à faible niveau d'imagerie par rapport à l'étude de listes de mots à haut degré d'imagerie. Par conséquent, leurs plus faibles capacités de stockage à court terme ont été attribuées à une intervention moindre des processus de contrôle (ou fonctions exécutives) lors de la réalisation des tâches d'empan et de répétition de mots. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une altération manifeste du fonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer (voir Section 3.4).

Par ailleurs, si moins d'études se sont penchées sur le maintien à court terme d'informations visuelles et spatiales chez ces patients, les données obtenues indiquent également une diminution des capacités de stockage, sans que l'origine des difficultés soit de nouveau clairement identifiée (trouble spécifique du codage versus dysfonctionnement exécutif).

⁶ L'effet de lexicalité fournit une estimation indirecte de la contribution des représentations lexico-sémantiques à la performance d'empan, et est évalué au moyen d'épreuves de rappel sériel immédiat pour des mots et des non-mots de fréquence phonotactique élevée.

⁷ L'effet de fréquence phonotactique reflète l'influence des représentations phonologiques sous-lexicales sur les performances de rappel, et est évalué au moyen d'épreuves de rappel sériel immédiat pour des non-mots de fréquence phonotactique soit élevée soit basse.

3.2 La mémoire épisodique

Il existe un grand nombre de données convergentes indiquant que les patients Alzheimer connaissent d'importantes difficultés dans les tâches de mémoire épisodique, c'est-à-dire dans des tâches de rappel ou de reconnaissance qui exigent la récupération consciente d'informations apprises dans un contexte spatio-temporel particulier (pour une revue récente, voir Adam, 2006). L'origine de ces difficultés apparaît toutefois multidéterminée, et semble provenir tant de déficits d'encodage, de stockage et de récupération de l'information que de l'altération de processus relevant d'autres domaines du fonctionnement cognitif.

Il est en effet clairement établi que les personnes Alzheimer présentent des difficultés à mettre en place un encodage élaboré (profond, sémantique) de l'information cible. Ainsi, contrairement à des sujets âgés sains, les patients n'obtiennent pas de meilleures performances de rappel pour des listes de mots reliés sémantiquement par rapport à des listes de mots ne présentant aucun lien sémantique. Ces résultats suggèrent que les patients Alzheimer sont incapables de tirer profit des attributs (ou caractéristiques) des stimuli qui sont normalement utilisés lors de l'encodage des événements.

Outre des difficultés d'encodage de l'information, les patients Alzheimer présenteraient également des difficultés de stockage de cette information. En effet, il existe un taux d'oubli particulièrement rapide dans la maladie, et cela même lorsque le niveau initial d'apprentissage des patients et des sujets de contrôle est égalisé.

Finalement, tout un ensemble de données soutient également l'hypothèse que la performance épisodique moindre des patients Alzheimer proviendrait d'un déficit se situant au niveau de l'étape de récupération de l'information. Les études ayant abordé cette question ont essentiellement comparé la performance des patients à des tâches de rappel libre avec celle à des tâches de rappel indicé⁸ ou de reconnaissance. Les épreuves de rappel

⁸ Dans une épreuve de rappel indicé classique, un indice catégoriel est présenté en association à chacun des mots à retenir lors de la phase d'encodage. Lors de la phase de récupération, le sujet est tout d'abord soumis à une épreuve de rappel libre, et ensuite à la procédure de rappel indicé durant laquelle tout item non rappelé par le sujet lors de la phase de rappel libre est indicé par la présentation de sa catégorie sémantique.

indiqué et de reconnaissance font intervenir, lors de l'étape de récupération, des processus associatifs, activant de façon automatique la trace des items en mémoire, alors que les épreuves de rappel libre mettent en jeu des processus stratégiques, plus contrôlés, visant à réinstaller un contexte de récupération sur lequel les processus associatifs vont pouvoir s'appuyer. Par conséquent, une performance normale en rappel indicé ou en reconnaissance couplée à un déficit aux épreuves de rappel libre de l'information suggère la présence de difficultés de récupération de l'information en mémoire épisodique. Des déficits lors d'épreuves de rappel libre sont observés de façon systématique chez les patients Alzheimer. De plus, ces patients bénéficient peu de l'aide fournie par l'indiçage aux épreuves de rappel indicé. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent (1) que les patients Alzheimer auraient plus de difficultés que des sujets âgés sains à utiliser des stratégies efficaces de récupération (ainsi qu'en témoigne leur performance déficitaire aux épreuves de rappel libre) ; (2) que les patients ne parviennent pas non plus (contrairement aux sujets âgés sains) à compenser leurs déficits stratégiques de récupération par la mise en œuvre de processus associatifs plus automatiques (ces processus associatifs pouvant être mis en place par le soutien coordonné des indices fournis à la fois lors de la phase d'encodage et de récupération aux épreuves de rappel indicé).

Finalement, l'altération d'une série d'autres processus semble également pouvoir rendre compte de la performance déficitaire des patients. Ainsi, ces patients ont des difficultés marquées à encoder le contexte spatial et/ou temporel dans lequel l'information-cible est présentée. De façon plus générale, leurs capacités de traitement sémantique et visuo-perceptives se répercutent également sur la qualité de l'encodage des informations-cibles.

3.3 La mémoire autobiographique

A l'heure actuelle, très peu d'études se sont intéressées aux capacités de mémoire autobiographique des patients Alzheimer (voir par exemple, Piolino et al., 2003). Ces études ont montré que les patients présentent une perte de leurs connaissances autobiographiques portant sur toutes les périodes de leur vie. Cette perte est gradée de façon temporelle, dans le sens où les souvenirs anciens sont mieux préservés que les souvenirs récents. Par ailleurs, Piolino et al. (2003) ont administré un questionnaire semi-structuré portant sur toutes les périodes de vie et permettant d'évaluer spécifiquement la récupération de souvenirs autobiographiques de nature soit épisodique

(souvenirs qui peuvent être situés dans un contexte spatio-temporel précis) soit sémantique (rappel d'événements génériques, sans récupération du contexte précis). De façon résumée, l'analyse qualitative des éléments rapportés a permis de déterminer que les souvenirs autobiographiques préservés chez ces patients sont plus de nature sémantique qu'épisodique.

3.4 Les fonctions exécutives

Le concept de « système exécutif » renvoie à un ensemble de processus distincts (de coordination, d'inhibition, de flexibilité, de planification, de contrôle, etc.) dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, et ce notamment lorsque les actions routinières, c'est-à-dire les habiletés cognitives sur-apprises, ne sont plus suffisantes. Jusque dans les années 90, la présence d'un dysfonctionnement exécutif n'a pas été considérée comme une des caractéristiques principales de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études récentes ont cependant montré l'existence de déficits relativement précoces à une série de tâches évaluant différents aspects du fonctionnement exécutif (pour une revue voir & Van der Linden, 2005).

Ainsi, des déficits d'inhibition ont été fréquemment rapportés dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (pour une revue détaillée, voir Amieva, Philips, Della Sala, & Henry, 2004). A l'épreuve de Stroop⁹, des effets d'interférence considérablement plus importants chez les patients que chez des sujets âgés normaux ont été observés, même lorsque la présence d'un ralentissement généralisé chez les patients est prise en compte. De même, une absence ou une réduction de l'effet de priming aux épreuves d'amorçage négatif¹⁰ a également été décrite. En ce qui concerne les capacités d'inhibition

⁹ L'effet d'interférence dans la tâche de Stroop se rapporte à une augmentation des temps de réponse pour dénommer la couleur de l'encre dans laquelle un item est imprimé, lorsque cet item représente un nom de couleur (exemple : le mot « bleu » écrit en « vert ») par rapport à des items neutres (par exemple, l'item XXX imprimé en vert).

¹⁰ Le paradigme d'amorçage négatif consiste notamment en la présentation simultanée de deux items dont l'un est l'item-cible et est toujours présenté dans une couleur particulière (par exemple en rouge) tandis que l'autre a le statut de distracteur et est présenté dans une autre couleur (par exemple en vert). La consigne donnée au sujet est de traiter le plus rapidement possible l'item-cible (par exemple, dénommer des lettres) tout en ignorant l'item-distracteur. Dans certains cas, l'item qui était distracteur lors de l'essai n-1 devient l'item-cible à l'essai n. Lors de ces essais, on

sémantique, les patients éprouvent des difficultés importantes à inhiber une réponse prédominante mais inadéquate lors de la réalisation de l'épreuve de Hayling¹¹, et une incapacité à s'empêcher de traiter des informations distrayantes lors d'une tâche de lecture. Cependant, tous les processus inhibiteurs n'apparaissent pas altérés par la maladie d'Alzheimer. Ainsi, des performances normales lors de la réalisation d'épreuves d'inhibition motrice ont été mises en évidence. Lors de ces épreuves, il est demandé au sujet de répondre le plus rapidement possible lors de la présentation de chaque stimulus, à l'exception d'un certain type de stimuli défini avant le début de l'épreuve (par exemple, ne pas répondre lorsqu'un triangle est présenté) ou lorsqu'un signal survient suite à la présentation du stimulus. De même, des effets normaux d'inhibition de retour¹² ont été observés. Sur base de ces résultats, Amieva et al. (2004) ont récemment proposé l'existence d'une atteinte sélective de certains processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les patients présenteraient une performance déficitaire aux tâches nécessitant la mise en œuvre de processus contrôlés (ou volontaires) d'inhibition, telles que l'épreuve de Stroop, tandis que des tâches se basant sur des processus plus automatiques (telles qu'une épreuve de priming négatif) seraient préservées. Les performances des patients sont également déficitaires à une série d'autres épreuves également considérées comme faisant intervenir (entre autres processus) différents aspects du fonctionnement exécutif, telles que par exemple les épreuves de fluence verbale, de génération aléatoire de chiffres (qui nécessite de mettre en place une stratégie de réponse non-

observe une augmentation des temps de réponse, qui a été attribuée à des résidus d'inhibition portant sur l'item qui a du être ignoré à l'essai n-1 et qui par la suite est devenu cible.

¹¹ Dans cette tâche, les sujets doivent compléter des phrases dont le dernier mot est absent et est facilement prédictible par le contexte. Dans la première partie, les sujets complètent la phrase par le mot attendu (condition d'initiation) tandis que dans la seconde partie, ils doivent trouver un mot qui n'entretient aucun rapport avec le contexte de la phrase (condition de suppression). La condition de suppression nécessite d'inhiber le mot qui est automatiquement activé par le contexte, afin de fournir une réponse non-reliée avec le reste de la phrase. Ainsi par exemple, si dans la condition de suppression la phrase présentée est *Il fait froid, ferme la ...*, une réponse qui sera considérée comme correcte sera par exemple *mandarine* (à la place du mot attendu *fenêtre*), un mot qui respecte la structure syntaxique de la phrase mais ne présente aucun lien sémantique avec cette dernière.

¹² L'inhibition de retour renvoie à une augmentation des temps de réponse lorsque le sujet doit traiter un item présenté à une localisation spatiale qui a été explorée peu de temps auparavant.

automatique) et des épreuves de labyrinthes (nécessitant des capacités de planification de l'action).

L'ensemble de ces résultats est donc compatible avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif relativement étendu dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, le peu d'études ayant exploré simultanément différents aspects du fonctionnement exécutif chez ces patients semblent indiquer une certaine spécificité de l'atteinte. Ainsi, nous avons déjà relevé que seuls les processus contrôlés d'inhibition sont altérés. Par ailleurs, d'autres données semblent indiquer que les patients Alzheimer présentent des difficultés uniquement lors de la réalisation de tâches qui requièrent la manipulation de l'information et nécessitent une importante flexibilité cognitive (Laflèche & Albert, 1995).

Parallèlement aux différentes composantes cognitives supposées être utiles à la conscience de soi, nous verrons au cours de ce travail que l'émotion à également un rôle à jouer. La dernière section de ce chapitre introduit en quelques mots les connaissances relatives à la capacité de traitement de l'information émotionnelle dans la maladie d'Alzheimer.

4. TRAITEMENT DE L'INFORMATION ÉMOTIONNELLE

Les capacités de traitement de l'information émotionnelle dans le décours de la maladie d'Alzheimer retiennent de plus en plus l'attention des chercheurs depuis quelques années (pour une revue, voir Zaitchik & Albert, 2004). En effet, des déficits à ce niveau s'avèrent particulièrement invalidants pour un grand nombre d'activités de la vie quotidienne.

Ainsi, des difficultés à percevoir et identifier correctement différentes expressions émotionnelles (joie, colère, tristesse...) ont été fréquemment mises en évidence chez ces patients, et cela pour différents types de matériel (visages, voix, prosodie, mouvements corporels). Cependant, ces difficultés ne sont pas présentes chez tous les patients (Luzzi, Piccirilli, & Provinciali, 2007) et semblent être en relation avec le déficit cognitif global ou avec une altération du traitement de l'information non-verbale (décodage perceptif, mémoire visuelle, habiletés praxiques, etc.). Les patients Alzheimer apparaissent toutefois sensibles à la valence émotionnelle du matériel à traiter. En effet, lors de la mémorisation de récits comportant ou non une composante émotionnelle, les patients, malgré une performance globale de rappel

déficitaire, présentent de meilleurs scores pour les récits à valence émotionnelle par rapport aux récits neutres.

Ce premier chapitre succinct dédié à la maladie d'Alzheimer souligne principalement l'impact de la maladie sur la cognition. Les déficits liés au développement de la maladie varient d'un domaine cognitif à l'autre. Les patients ne sont néanmoins pas déficitaires pour tous les domaines. Ainsi on constate que certaines capacités cognitives restent préservées jusqu'à un stade avancé de la maladie. On notera également que la maladie d'Alzheimer se caractérise par une grande hétérogénéité entre les patients pouvant rendre le diagnostic difficile. La perception des émotions est également perturbée. Cela n'empêche cependant pas les patients de réagir émotionnellement (de façon variable) à leurs difficultés.

Chapitre 2

L'ANOSOGNOSIE

1. DESCRIPTIONS INITIALES

Dès la fin du 19^{ième} siècle, la littérature décrit le cas de patients chez qui on observe une absence de conscience vis-à-vis de la maladie qui les affecte ou des déficits qui y sont associés. Les exemples les plus souvent cités concernent les cas de patients aphasiques ainsi que de patients souffrant du syndrome d'Anton-Babinski (anosognosie d'un déficit sensori-moteur, également désigné par le terme d'asomatognosie ou d'héminégligence quand il se présente dans sa forme complète) et du syndrome thiaminoprive (amnésique) de Korsakoff (McGlynn, 1998). En 1874, Wernicke rapporte chez des patients aphasiques un manque de conscience pour leurs erreurs langagières. Un peu plus tard, Anton (1898) présente le cas de patients qui ne reconnaissent pas leurs déficits visuels bien qu'une lésion corticale les rende aveugles (cécité corticale). De même, les patients atteints du syndrome de Korsakoff ne semblent pas conscients de la réelle étendue de l'amnésie qui les touche (Korsakoff, 1889). Bien que de telles absences de la conscience de soi soient largement rapportées dans différentes maladies, ce n'est qu'au début du 20^{ème} siècle, plus précisément en 1914, que Babinski introduit le terme 'anosognosie'. Il y fait référence pour décrire l'absence de reconnaissance de patients hémiparésiques concernant la paralysie totale (hémiparésie) ou partielle (hémiparésie) qui affecte la moitié de leur corps. Par la suite, ce terme qui était originellement spécifiquement dédié au domaine des troubles sensori-moteurs, a été étendu à d'autres pathologies neuropsychiatriques telles que les démences (Marková, Clare, Wang, Romero, & Kenny; Gil, 2007, pour revue voir, Ecklund-Johnson, & Torres, 2005), la schizophrénie (pour une revue, voir Pia & Tamietto, 2006) et les autres psychoses.

2. DÉFINITIONS DU TERME

L'intérêt porté à la compréhension de l'anognosie s'est fortement développé au cours de ces dernières années. A ce jour, différentes définitions

ont d'ailleurs été proposées pour expliquer ce à quoi réfère le terme anosognosie. Selon Ansell et Bucks (2006), il s'agit d'une absence de conscience due à un dysfonctionnement biologique pour des troubles physiques, neurologiques et cognitifs. Ries (2007) définit quant à elle l'anosognosie comme une non-conscience des patients pour leurs déficits résultant d'une maladie du cerveau ou d'un traumatisme. En 2008, Salmon, intéressé par les cas de démence, propose de se référer au terme clinique de l'anosognosie pour signifier la détérioration du jugement des patients déments concernant leur propre cognition, esprit, comportement ou activités quotidiennes. Ces différentes définitions montrent que si certains auteurs proposent une définition basée sur l'origine de l'anosognosie, d'autres lui préfèrent une définition centrée sur les domaines qui peuvent être affectés par l'absence de conscience. A ce jour aucun consensus n'existe pour la définition de l'anosognosie.

Bien que le terme 'anosognosie' proposé par Babinski (1914) soit largement repris dans la littérature, les notions d'absence de conscience (unawareness), de conscience détériorée (impaired awareness) ou encore de manque de discernement (lack of insight) ont été également utilisées comme synonymes de l'anosognosie. Dans le cadre de ce travail, nous employons également ces notions dans ce sens. D'autres notions s'apparentent à l'anosognosie tout en y apportant quelques nuances. Ainsi, le déni de la maladie ou des déficits (*denial of illness or deficit*) renvoie au déni, un mécanisme psychologique de protection de l'individu. L'indifférence ou le manque d'intérêt (*indifference or lack of concern*) fait quant à lui référence à une diminution de la motivation du patient. Enfin, la notion de confabulation renvoie à la production involontaire et non-consciente de faux souvenirs établis à partir d'éléments du quotidien, qui ne se sont jamais produits, ou dont le contexte temporo-spatial auquel réfère le patient ne correspond pas aux faits réels (Dalla Barba, 2002).

3. ETIOLOGIE DE L'ANOSOGNOSIE

Les causes de l'anosognosie ne sont pas non plus clairement établies et restent sujettes à de larges débats.

Certains donnent une explication de l'anosognosie purement psychologique (Weinstein, 1991 ; Weinstein, Friedland, & Wagner, 1994 ;

Weinstein & Kahn, 1955). Selon ce point de vue, l'anosognosie correspondrait à un mécanisme inconscient de défense et de protection de l'individu (proche du déni). Celui-ci refusant de se voir diminué par le déficit qui l'affecte, présenterait un déni vis-à-vis de ce déficit afin d'atténuer la détresse potentielle dont il pourrait souffrir s'il en avait conscience. Dans ce contexte, aucune cause physique n'expliquerait l'absence de conscience pour les déficits.

Avec le développement de la neuropsychologie et des neurosciences en général, un point de vue plus physiologique a été proposé afin d'expliquer l'anosognosie. Un déficit cérébral (lésion, atrophie, hypo-activité, déconnexion) serait entièrement ou initialement responsable de l'anosognosie (Bisiach & Berti, 1995 ; Bisiach, Vallar, Perani, Papagno, & Berti, 1989).

La première hypothèse n'excluant pas la seconde, quelques auteurs postulent que les deux hypothèses cohabitent et influencent ensemble la conscience (Kitwood, 1997 ; Sabat, 1994, 1995, 2001 ; Sabat & Harré, 1992 ; Sabat, Wiggs, & Pinizzotto, 1984). Dans cette optique, Clare (2002) suggère que, dans le cadre d'une démence, l'absence de conscience des patients pour leurs déficits au stade débutant de la maladie est originellement associée à des facteurs psychologiques, avant qu'une explication biologique ne puisse être invoquée. L'anosognosie serait ainsi chez ces patients débutants l'expression de réponses psychologiques adaptatives construites dans une situation sociale particulière et dans un contexte neurologique basé sur des déficits cognitifs. Clare suggère toutefois que l'absence de conscience pour des déficits qui surviennent dans le cadre de lésions cérébrales est clairement d'origine biologique.

4. CONCEPTS ASSOCIES

La notion d'anosognosie est indiscutablement liée à celle de la conscience de soi. En effet, quelle que soit la définition proposée pour l'anosognosie, elle renvoie généralement à la conscience de soi en termes d'absence ou de perte. La conscience de soi (self-consciousness ou self-awareness) désigne la faculté mentale de l'être humain à être l'objet de sa propre conscience et ainsi à accéder et à appréhender ses perceptions internes (comme son propre corps), les aspects de sa personnalité, de son identité personnelle, de ses actes et donc en résumé de son existence (Gil, 2007 ; Gil et al., 2001).

Décrites en ces termes, les notions d'anosognosie et de conscience de soi supportent l'une et l'autre l'existence d'une entité englobant l'ensemble des connaissances spécifiques à un individu. Cette entité correspond au concept du self. Il s'agit d'un concept complexe qui met en valeur l'identité d'un individu et contient toutes les informations qui le décrivent, comme les buts auxquels il aspire, ses souvenirs, ses pensées, ses émotions, ses traits de personnalité, ses attitudes, etc. (Duval, Desgranges, Eustache, & Piolino, 2009). Le self est envisagé comme une entité qui évolue au cours de la vie de l'individu en fonction de ses objectifs personnels, de l'évolution du contexte social dans lequel il vit et des statuts auxquels il accède au cours de son existence (Mograbi, Brown, & Morris, 2009).

L'accès au self est possible par l'intermédiaire des souvenirs autobiographiques. Les souvenirs contenus dans la mémoire autobiographique peuvent être de deux natures différentes (épisodiques ou sémantique) et sont chacun accessibles à la conscience selon une voie spécifique (autonoétique ou noétique) (Tulving, 1985). Le terme de souvenir épisodique autobiographique désigne un souvenir personnel vécu pour lequel le contexte temporel et spatial ainsi que des détails précis liés au souvenir sont récupérés en mémoire (Tulving, 2002). La remémoration de ce type de souvenir est associée à une conscience autonoétique qui permet la reviviscence mentale de l'épisode à partir son contexte d'encodage (processus de recollection). Les souvenirs sémantiques autobiographiques, quant à eux, permettent également d'accéder au self et concernent les connaissances générales passées de l'individu. Il peut s'agir des noms et prénoms de connaissances, d'adresses personnelles, d'événements génériques et des concepts de soi (self-concept) (Tulving, 1985). L'accès à ces souvenirs est possible par l'intermédiaire de la conscience noétique. Le contexte dans lequel l'information a été apprise ne peut pas être remémoré et est basé sur un processus de récupération lié à la familiarité plutôt qu'à la recollection d'informations (voir Piolino, Desgranges, & Eustache, 2009).

Une conception récente de la mémoire autobiographique évoque une relation dynamique entre cette dernière et le self. Ainsi Conway (2005) suggère que tout individu cherche à maintenir une cohérence et une certaine stabilité de lui-même et donc de son self. Dans cette optique, les souvenirs d'expériences vécues (souvenirs autobiographiques) sont encodés de sorte à servir la construction et la maintenance du self.

D'autres processus cognitifs de haut niveau, à savoir les fonctions exécutives, ont également été associés à l'anosognosie. Les fonctions exécutives permettent de faciliter l'adaptation de l'individu lorsqu'il est confronté à des situations complexes ou nouvelles pour lesquelles ses habilités cognitives ou les comportements habituellement pratiqués ne suffisent pas. Un nombre important de tâches distinctes ont été attribuées aux processus exécutifs dont l'inhibition de réponses dominantes, l'initiation de comportements, la planification de l'action, la génération d'hypothèses, la flexibilité cognitive, le jugement et la prise de décision ainsi que la gestion des feedback (Collette, Hogge, Salmon, & Van der Linden, 2006). Les corrélats neuronaux des fonctions exécutives ont été largement mis en évidence au niveau des régions frontales. Des corrélations entre ces mêmes régions frontales et des mesures d'anosognosie ont également été montrées. Finalement, des études s'intéressant à la conscience de soi chez des patients traumatisés crâniens rapportent également des corrélations entre les mesures de conscience de soi et les fonctions exécutives (Bivona et al., 2008 ; Bogod, Mateer, & MacDonald, 2003).

Le domaine affectif, par le biais des émotions, a également été associé à l'anosognosie et à la conscience de soi. L'émotion peut se définir par une manifestation physique liée à la perception d'un événement dans l'environnement externe, ou dans "l'espace mental" (interne). La relation qui lie le self et l'émotion a été mise en évidence à partir d'études explorant la mémoire autobiographique. Conway et Pleydell-Pearce (2000) suggèrent que l'émotion module l'encodage, la récupération et la consolidation des souvenirs en mémoire. Cette influence de l'émotion est notamment mise en évidence pour les souvenirs à valence émotionnelle positive. Un souvenir associé à une émotion positive permet une meilleure récupération qu'un souvenir à valence émotionnelle négative ou ayant un impact émotionnel trop intense.

D'autres études, ne portant pas sur la mémoire, supportent également l'existence d'un lien entre la conscience de soi et l'émotion par l'intermédiaire du concept de 'self-conscious emotion' (Takahashi, Yahata, Koeda, Matsuda, Asai, & Okubo, 2007 ; Tracy & Robins, 2004; pour une revue, voir Leary, 2007). Ces théories proposent que les émotions soient générées par des processus de réflexion et d'évaluation de soi-même (self-reflexion et self-evaluation) ou encore par l'inférence de la pensée d'autrui pour soi-même. Parmi les émotions générées, on trouve le sentiment de culpabilité, d'embarras,

d'anxiété sociale, et de fierté. Le « self-conscious emotion » joue un rôle important qui guide les comportements et motivations des individus afin d'adhérer aux normes et à la morale, le but étant de protéger le bien être social de l'individu (voir, Leary, 2007).

Les liens explicités ci-dessus entre l'anosognosie, la conscience de soi, le self, la mémoire autobiographique, les fonctions exécutives et l'émotion évoquent l'existence d'un système complexe lié à la réflexion et à la conscience de soi, influencé à la fois par des facteurs cognitifs et psychologiques.

5. DOMAINES DANS LESQUELS EST SUSCEPTIBLE DE S'EXPRIMER L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.

Ainsi que nous l'avons déjà démontré dans la première partie de cette introduction, l'anosognosie, à l'instar du self, est une notion complexe qui reste encore largement à préciser. Pareillement à l'absence de consensus pour définir l'anosognosie, l'étendue de celle-ci par rapport à l'ensemble des déficits observés dans la maladie d'Alzheimer n'est pas clairement établie. Certains auteurs ont postulé que l'anosognosie est un phénomène unitaire. Selon cette hypothèse, la conscience des patients pour leurs troubles est soit absente soit présente (Eskey, 1958 ; Lin, Spiga, & Fortsch, 1979). Des études plus récentes ont remis en question ce postulat dans la maladie d'Alzheimer et actuellement, une vision plus nuancée d'une anosognosie spécifique à certains domaines est plus usuellement acceptée. C'est ainsi que les études s'accordent sur l'idée que l'anosognosie peut concerner de manière spécifique uniquement certains déficits rencontrés dans la maladie d'Alzheimer (Agnew & Morris, 1996 ; Anderson & Tranel, 1989 ; Gil, 2001 ; Hanesdottir & Morris, 2007 ; Harwood, Sultzer, Feil, Monserratt, Freedman, & Mandelkern, 2005 ; Mograbi, 2009 ;), voire même seulement certaines composantes des domaines pouvant être lésés (Rankin, Baldwin, Pace-Savitsky, Kramer, & Miller, 2006).

6. CORRELATS CLINIQUES DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, de nombreuses études ont envisagé la possibilité d'expliquer la présence de l'anosognosie dans la maladie par un ensemble de caractéristiques intrinsèques communes aux patients. Dans ce but, l'association entre différentes caractéristiques (comme l'âge, le niveau d'éducation, le sexe, la durée et le degré de sévérité de la maladie, le niveau de dépression ou encore les déficits de mémoire) et l'anosognosie a été explorée.

En ce qui concerne l'âge des patients, certaines études ont montré un lien entre l'âge et la présence d'une anosognosie (Derouesné, Thibault, Lagha-Pierucci, Baudouin-Madec, Ancrì, & Lacomblez, 1999 ; Kashiwa, Kitabayashi, Narumoto, Nakamura, Ueda, & Fukui, 2005 ; Starkstein, Jorge, Mizrahi, & Robinson, 2006). Les patients âgés seraient ainsi plus susceptibles de présenter une anosognosie que les patients plus jeunes. Ce résultat n'a toutefois pas été rapporté par toutes les études réalisées sur le sujet (Hannesdottir & Morris, 2004 ; Sevush & Leve, 1993 ; Shibata, Narumoto, Kitabayashi, Ushijima, & Fukui, 2008 ; Starkstein & Ramon, 1997 ; Vasterling, Seltzer, & Watrouset, 1997).

Le facteur relatif au niveau d'éducation des patients n'a pas démontré de lien avec l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer (Gil et al., 2001 ; Sevush et al., 1993 ; Vasterling et al., 1997).

A propos du sexe des patients, seules quelques études ont observé une relation particulière entre le sexe des patients et l'anosognosie (Migliorelli et al., 1995 ; Sevush et al., 1993), montrant que les femmes seraient plus susceptibles que les hommes de manquer de discernement en ce qui concerne leurs déficits.

Certains auteurs ont associé la durée de la maladie à la présence d'une anosognosie (Gil et al., 2001 ; Harwood, Seltzer, & Wheatley, 2000 ; Migliorelli et al., 1995) suggérant notamment que plus la durée de la maladie est importante, plus l'anosognosie serait marquée (Kashiwa et al., 2005). Ce

résultat n'est cependant pas rapporté par toutes les études réalisées sur le sujet (Shibata et al., 2008).

Les avis portant sur l'association entre le facteur de sévérité de la maladie et l'anosognosie sont tout aussi partagés. Bien que de nombreuses études suggèrent que la sévérité de la maladie (calculée notamment à partir du score au MMSE ; Folstein, Folstein & McHugh, 1975) et la présence d'une anosognosie soient liées (Dew, & DeKosky, 1994 ; Gil et al., 2001 ; Harwood, et al., 2000 ; Hasselbalch, Gade, Ziebell, & Waldemaret, 2005 ; Kashiwa et al., 2005 ; Lopez, Becker, Seltzer, Foss, & Vanderbrook, 1995 ; Starkstein et al., 2006 ; Somsak, Migliorelli et al., 1995 ; Stewart, McGeown, Shanks, & Venneri, 2010, Vasterling, Vogel,) ; d'autres études échouent à démontrer ce lien (De Bettignes, Mahurin, & Pirozzolo, 1990 ; Reed, Jagust, & Coulter, 1993 ; Seltzer, Vasterling, Mathias, & Brennan, 2001 ; Shibata et al., 2008).

Un constat similaire est également observé en ce qui concerne la dépression. Certaines études démontrent que la dépression est inversement corrélée à l'anosognosie. Les patients les moins dépressifs seraient également les moins conscients de leurs déficits cognitifs, alors que les patients les plus dépressifs présenteraient le plus de signes de conscience pour leurs déficits (Harwood et al., 2000 ; Kashiwa et al., 2005 ; Salmon et al., 2006 ;). Dans le même ordre d'idée, l'apathie serait observée chez les patients présentant peu de signes de conscience pour leurs changements comportementaux et cognitifs (Starkstein, Petracca, Chmerinski, & Kremer, 2001). Plus globalement, certaines études ont décrit que les symptômes psychiatriques et comportementaux seraient plus fréquents chez des patients dont la conscience est limitée (Harwood et al., 2000 ; Lopez et al., 1994 ; Michon, Deweer, Pillon, Agid, & Dubois, 1994 ; Migliorelli et al., 1995). Néanmoins, le lien entre dépression et anosognosie n'est pas confirmé par toutes les études (Shibata et al., 2008).

Finalement, il est fréquemment admis que les déficits mnésiques et les déficits exécutifs soient associés à l'anosognosie (Michon et al., 1994 ; Ott, Lafleche, Whelihan, Buongiorno, Albert, & Fogel, 1996 ; Lopez et al., 1994). Certains auteurs ne rapportent pas ce lien et suggèrent que ni les fonctions exécutives, ni les performances en mémoire ne sont directement associées à la détérioration de la conscience (Seltzer et al., 2001 ; Starkstein, Vázquez, Migliorelli, Tesón, Sabe, & Leiguarda, 1995 ; Vogel et al., 2005).

Pour conclure ce point, on notera que bien que certaines caractéristiques des patients, comme les déficits mnésiques, soient plus souvent associées à l'anosognosie, elles ne permettent pas d'expliquer à elles seules la présence de l'anosognosie et restent sujettes à controverse. A ce propos, Vogel et al., 2005 ainsi que Derouesné et al., 1999 vont jusqu'à proposer qu'il soit plus probable que l'anosognosie soit plus fortement corrélée à des perturbations affectives ou/et comportementales qu'au fonctionnement cognitif proprement dit, contrairement à ce qui est habituellement suggéré par la majorité des études.

7. PRÉVALENCE DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

A ce jour, l'estimation de la prévalence de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer n'est pas unanime. On note une importante variabilité dans le pourcentage de prévalence estimé par les différentes études. La prévalence avancée pour l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer s'étend de 15% (Reed et al., 1993) à 20% (Migliorelli et al., 1995) parfois jusqu'à 39% (Starkstein et al., 1997) voire même 80% dans certaines études (Serush & Leve 1993). Plus récemment, Starkstein et al. (2006), en accord avec d'autres travaux (Migliorelli et al., 1995 ; Reisberg, 1985 ; Smith, Henderson, McCleary, Murdock, & Buckwalter, 2000 ; Vogel et al., 2005), proposent que la fréquence de l'anosognosie augmente en fonction de la sévérité de la démence. La fréquence de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer évoluerait de 10% chez des patients diagnostiqués à un stade débutant de la maladie à 31% au stade moyen et de 50% au stade modéré à 57% au stade sévère. La difficulté à évaluer la fréquence de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer peut s'expliquer par l'hétérogénéité des troubles cognitifs et comportementaux affectant les patients, mais aussi par les différentes méthodes adoptées pour évaluer l'anosognosie (Agnew & Morris, 1998 ; Clare, 2004 ; Derouesné et al., 1999 ; Gallo, Chen, Wiseman, Schacter, & Budson, 2007).

8. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'ANOSOGNOSIE

Il existe trois méthodes principales d'évaluation de l'anosognosie, estimant le niveau de conscience du patient sur base de l'appréciation soit d'un clinicien ou d'un proche soit encore à partir des prédictions délivrées par le patient lui-même sur ses propres performances. Les sections suivantes sont

dédiées à la présentation de chacune des méthodes, ainsi que des avantages et inconvénients qui y sont associés.

8.1 Evaluation de l'anosognosie par le clinicien

Une première méthode est basée sur l'évaluation de l'anosognosie par le clinicien (en anglais, *clinician rating method*) (pour une revue, voir Clare, Marková, Verhey, & Kenny, 2005). Le clinicien questionne à la fois le patient et le proche par rapport au degré de perturbation cognitive et/ou comportementale du patient (Derousen  et al., 1999 ; Ott et al., 1996 ; Reed et al., 1993). Sur base des informations obtenues lors des entretiens et de ses propres observations, le clinicien confronte son jugement quant au niveau de conscience du patient pour ses déficits à la perception que le patient rapporte de lui-même. Selon l'orientation de l'entretien, l'objet de la conscience évalué par le clinicien peut porter sur différents domaines (mémoire, activité de vie quotidienne, etc.). Le clinicien peut s'aider de différents questionnaires pour évaluer la conscience du patient de ses déficits. Selon l'échelle à laquelle il se réfère, la conscience du patient sera qualifiée d'excellente ou de pauvre (Mangone et al., 1991) ; de complète, partielle, absente ou de déni (Reed et al., 1993) ; d'intacte ou d'absente (Verhey, Rozendaal, Ponds, & Jolles, 1993).

Cette méthode permet une évaluation rapide de la conscience. Néanmoins les désavantages suivants lui ont été assignés : premièrement, elle est fortement influencée par l'expérience du clinicien (Auchus, Goldstein, Green, & Green, 1994 ; Feher, Inbody, Crook, & Pirozzolo, 1991) ; deuxièmement elle est hautement dépendante des réponses verbales explicites du patient ; troisièmement l'influence du contexte n'est pas prise en compte ; quatrièmement la dissociation entre conscience explicite et implicite n'est pas considérée ; cinquièmement l'évaluation qui est faite de la conscience reste globale ; et pour finir, une critique, qui peut être considérée pour l'ensemble des méthodes, suggère que des variables plus directement liées à l'individu comme l'humeur du patient et sa personnalité peuvent influencer l'évaluation (Grut, 1993 ; Jorm et al., 1994).

8.2 Evaluation de l'anosognosie par le proche

La seconde méthode consiste à confronter l'évaluation du patient à celle d'un proche à l'aide de questionnaires (pour une revue voir Clare et al., 2005). La littérature y réfère souvent sous le terme de score différentiel

subjectif (*Subjective rating Discrepancy*). De manière pratique, le patient évalue ses propres capacités à partir d'un questionnaire. Le proche évalue de son côté les capacités du patient sur base des mêmes questions. Les réponses du patient et du proche sont ensuite comparées pour obtenir un score reflétant le manque de discernement du patient (Debettignies et al., 1990 ; Derouesné et al., 1999 ; Mangone et al., 1991 ; Michon et al., 1994 ; Starkstein, Sabe, Chemerinski, Jason, & Leiguarda, 1996 ; Starkstein et al., 1995).

Différents arguments en faveur de l'usage de cette méthode ont été avancés. Premièrement, elle permet d'aborder la conscience pour un large panel de domaines. En effet, tant le domaine de la mémoire (par exemple, Clare et al., 2002 ; Vogel et al., 2005), que celui de la santé, des activités de la vie quotidienne (par exemple, Kiyak, Terri, & Borson, 1994) et des symptômes psychiatriques (par exemple, Koss, Patterson, Ownby, Stuckey, & Whitehouse, 1993) peuvent être explorés. Deuxièmement, le recours à cette méthode d'évaluation permet des mesures quantitatives de la conscience plutôt que qualitatives, ce qui dans le cadre d'études comparant des groupes de patients donne lieu à une évaluation plus standardisée et plus objective que ne le permet par exemple la méthode précédente.

Quelques critiques ont toutefois été adressées à cette méthode. En effet, elle nécessite notamment de la part des patients des ressources mnésiques importantes. Ceux-ci doivent être capables d'accumuler des connaissances concernant les échecs ou les succès vécus au cours de multiples expériences de vie quotidienne tout en intégrant ces informations en mémoire pour de longues périodes de temps. Par ailleurs, Il n'existe pas de consensus quant à la façon de calculer le score d'anosognosie. Cette mesure peut par exemple correspondre à la différence entre le score du patient obtenu à un questionnaire et celui obtenu par le proche (Salmon et al., 2008 ; Vogel et al., 2005), ou au nombre d'items pour lesquels les réponses du patient et du proche divergent (Ruby et al., 2009). Finalement, une dernière critique adressée à la méthode concerne le recours au proche du patient en tant qu'informant. L'évaluation que le proche donne du patient est considérée comme correspondant aux capacités réelles du patient. Certains auteurs ont critiqué ce postulat. Ainsi, selon DeBettignus (1990) et Mangone et al. (1991), l'évaluation du proche peut être biaisée par le niveau de tolérance du proche et le poids ressenti de la prise en charge du patient. Ce dernier point a notamment été mis en évidence par une corrélation positive entre l'anosognosie et le sentiment de fardeau du proche. Dans le même ordre

d'idée, Zannetti, Geroldi, Frisoni, Bianchetti et Trabucchi (1999) suggèrent que la relation entre le proche et le patient ou la détresse du proche peut également influencer négativement l'évaluation de ce dernier. De même, Michon (1994) montre que l'évaluation des conjoints peut être plus sévère pour des patients Alzheimer à un stade débutant que pour des patients Alzheimer se trouvant à un stade plus avancé de la maladie. Malgré cette mise en cause de l'objectivité du proche dans le cadre de l'évaluation de la conscience du patient, les dernières études s'accordent sur la validité d'utiliser les réponses d'un proche en tant qu'informant pour évaluer l'anosognosie chez les patients (Cacchione, Powlishta, Grant, Buckles, & Morris, 2003 ; Talassi, Cipriani, Bianchetti, & Trabucchi, 2007). En effet, il semble que le proche soit la personne la mieux informée pour évaluer le fonctionnement du patient au quotidien. Selon Strauss, Pasupathi et Chatterjee (1993), le proche est capable de donner une évaluation fiable du patient. Ce qui importe, c'est que l'évaluateur soit une personne qui interagisse souvent avec le patient.

8.3 Evaluation de l'anosognosie sur base des prédictions du patient à une tâche.

Une dernière méthode consiste à comparer la prédiction du patient pour ses propres performances par rapport à ses performances effectives à une tâche ou encore aux performances d'un groupe contrôle. Cette méthode est dite plus objective et est d'ailleurs nommée en anglais « *Objective Judgement Discrepancies* ». En comparaison aux deux autres méthodes, cette dernière permet d'étudier une conscience plus immédiate. Ici, il s'agit d'évaluer les capacités à détecter avec succès ou non la possibilité de récupérer un exemple particulier d'information. Autrement dit, on évalue la capacité de gérer en direct des performances. Dans cette optique, les tâches de felling-of-knowing, de judgment-of-learning, et de métacognition¹³ ont été largement utilisées¹⁴. La mesure de conscience correspond soit à une prédiction globale des performances à la tâche (Mimura, 2008 ; Mimura &

¹³ La métamémoire désigne un ensemble de processus cognitifs de haut niveau opérant sur la mémoire, comportant nos croyances quant à notre propre efficacité cognitive, des connaissances générales sur la mémoire, ainsi que des processus de contrôle et d'auto-régulation de notre fonctionnement mnésique.

¹⁴ Une description détaillée des différentes tâches de métamémoire sera présentée dans le chapitre 3 section 1.

Yano, 2006), soit à une prédiction item par item (Souchay, Isingrini, & Gil, 2002).

Tout comme les précédentes méthodes, quelques désavantages ont été avancés à l'encontre de l'utilisation de cette méthode. Premièrement, l'exploration de la conscience est limitée à certains domaines et particulièrement au domaine mnésique. Deuxièmement, il a été décrit que des personnes saines pouvaient manquer de précision lorsqu'elles évaluent leurs performances. L'intégration d'un groupe de sujets contrôles dans les études est alors nécessaire afin de détecter les erreurs qui dépassent ce qu'on peut observer chez des sujets sains (Barrett, Eslinger, Ballentine, & Heilman, 2005 ; Graham, Kunik, Doody, & Snow, 2005). Finalement, les difficultés éprouvées par le patient peuvent être induites par le fait que les épreuves utilisées sont des épreuves de laboratoire auxquelles le patient n'est pas habitué à être confronté dans son quotidien. Comme le recommande Antoine (2004), les procédures de passation pour cette méthode doivent être les plus simples et les plus écologiques possibles.

Pour conclure la présentation des différentes méthodes destinées à évaluer la conscience de soi, il semble important de souligner que le choix de la méthode d'évaluation doit être déterminé en fonction du but de l'évaluation et de la situation dans laquelle elle est menée.

9. MODÈLES THÉORIQUES PROPOSÉS POUR L'ANOSOGNOSIE ET LA CONSCIENCE DE SOI

Différents modèles cognitifs ont été proposés pour expliquer le fonctionnement et les processus sous-jacents à la conscience de soi. Dans le cadre de notre travail, deux modèles influents cités à plusieurs reprises dans la littérature ont été envisagés. Le premier modèle (modèle de conscience cognitive ; Agnew & Morris, 1998) est en lien direct avec l'étude de la maladie d'Alzheimer et propose d'expliquer l'anosognosie à partir de différents dysfonctionnements cognitifs. Le second modèle (système de mémoire de soi, Conway & Pleydell-Pearce, 2000) est un modèle complexe de conscience de soi, qui, dans le cadre de notre travail, présente l'avantage d'intégrer des processus émotionnels qui ne sont pas abordés dans le premier modèle. Etant donné l'importance de ces deux propositions théoriques dans notre travail,

une description détaillée de chacun des modèles est proposée dans la suite de cette section.

9.1 Modèle de conscience cognitive

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la compréhension de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. A notre connaissance, la seule proposition théorique structurée pour expliquer l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer est le modèle de conscience cognitive (en anglais, '*Cognitive Awareness Model*', CAM) de Agnew & Morris (1998) et révisé en 2004 par Morris & Hannesdottir (Figure 1).

Ces deux auteurs postulent que la conscience qu'a un individu de ses habilités cognitives résulte d'une comparaison entre ses capacités actuelles (fondées à partir des feedbacks qu'il perçoit en retour de ses comportements et ses actions) et les connaissances qu'il a de ses capacités passées. Le modèle est construit sur base de quatre modules qui sont la mémoire de travail/mémoire épisodique (*working/episodic memory*), le mécanisme comparateur (*comparator Mechanism*), la base de connaissances personnelles (*Personal data base, originellement nommée par Agnew et Morris Personal Knowledge base*) et le système de conscience métacognitive (*Metacognitive Awareness System*). La conscience de l'individu pour ses capacités cognitives est permise grâce à l'interaction de ces quatre modules. Ces modules sont clairement distincts les uns des autres dans le modèle et sont en charge de processus cognitifs spécifiques.

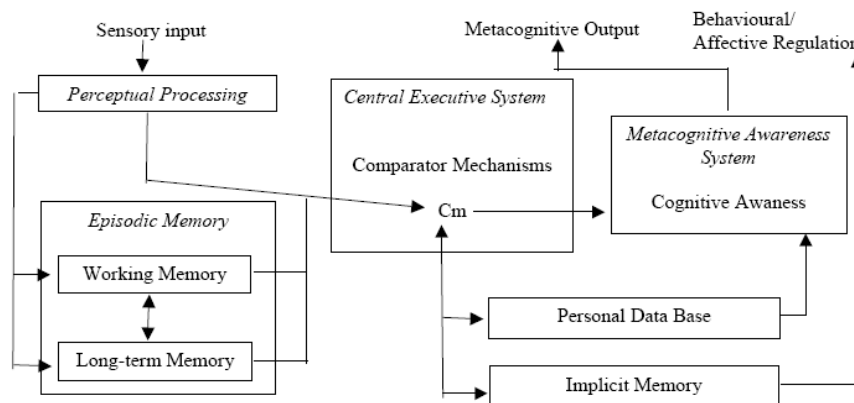


Figure 1. Cognitive Awareness Mode (CAM ; Agnew & Morris, 1998; complété par Morris & Hannesdottir, 2004).

Un premier module est celui de la 'mémoire de travail/mémoire épisodique'. Les entrées sensorielles associées aux événements de la vie quotidienne sont intégrées dans ce module et représentent un feedback des capacités actuelles de l'individu (« J'ai failli perdre ou j'ai perdu mes clés »). Un second module, le 'mécanisme comparateur', fait partie du système exécutif central. Sa fonction est de détecter si les performances actuelles (accessibles en mémoire de travail/mémoire épisodique) et les capacités antérieures sont cohérentes. Les informations à propos des capacités antérieures sont stockées dans un troisième module, 'la base de connaissances personnelles', qui contient toutes les connaissances de l'individu à propos de ses propres capacités. Ce module peut être vu comme une mémoire pour les informations personnelles sémantisées (« Je suis rarement distraite »). Si les informations concernant les performances passées et présentes sont perçues comme congruentes, un message de concordance ou d'adéquation est envoyé à un dernier module : le système de conscience métacognitive qui peut alors exprimer un jugement métacognitif (« J'ai raison d'être attentive »). Cependant, si une inadéquation est détectée, un processus complémentaire de mise à jour va modifier, dans la base de connaissances personnelles, le contenu sur lequel porte l'inadéquation afin de la rendre de nouveau cohérente avec le statut actuel de l'individu (« Je peux être distraite si je suis fatiguée »).

Des déficits affectant soit les modules eux-mêmes ou les connexions entre les différents modules peuvent aboutir à un manque de discernement de l'individu pour ses capacités cognitives. Selon la localisation des déficits, le modèle propose trois types d'anosognosie. Premièrement, l'anosognosie peut être exécutive. Elle est alors associée à un déficit au niveau du mécanisme comparateur. Le feedback à propos du comportement est correctement perçu mais il n'est pas comparé aux souvenirs anciens sur le même sujet stockés dans la base de connaissances personnelles. Deuxièmement, l'anosognosie peut être mnémonique. Dans ce cas, elle est déterminée par un déficit se situant au niveau de la mémoire à long-terme. Soit les informations sémantiques stockées dans la base de connaissances personnelles ne sont plus accessibles au comparateur, soit les informations actuelles ne sont pas consolidées dans la base de connaissances personnelles et ne sont dès lors pas accessibles à long terme à la conscience. Dans ce cas, seule une conscience temporaire du déficit limité à une courte période de temps après que la tâche soit réalisée reste possible. Finalement l'anosognosie dite primaire correspond à un déficit dans le système de conscience métacognitive. L'individu est capable de détecter une erreur entre les informations contenues dans la base de connaissances personnelles et les événements vécus, mais il n'est plus capable d'enregistrer l'erreur dans son système de conscience métacognitive et ne peut pas la rapporter. Le seul accès à la conscience reste alors la voie implicite. Bien que cette voie soit envisagée à la fois dans la version originelle et revisitée du modèle, très peu d'explications sont fournies à son propos. Morris et Hannesdottir (2004) suggèrent que des changements comportementaux et affectifs survenant parallèlement à des déficits cognitifs et sans que l'individu ne puisse les expliquer rendent compte d'une conscience implicite de l'individu pour ces capacités actuelles.

9.2 Modèle de conscience de soi

Par leur approche de la mémoire autobiographique et du lien qui existe entre cette mémoire et le self, Conway et Pleydell-Pearce (2000) proposent un modèle de mémoire de soi (en anglais, '*self-memory system*') qui explique comment chez des sujets sains les souvenirs personnels sont stockés et organisés en mémoire autobiographique et comment ils sont encodés et récupérés en mémoire de façon à participer à la stabilité et à la cohérence du self. Nous lui accordons une description importante détaillée, parce qu'il complète et permet de mieux comprendre le modèle de Morris.

Selon Conway (2009), l'encodage des souvenirs personnels, ainsi que la récupération et le ré-encodage de ces mêmes souvenirs ne sont pas le fruit du hasard. La mémoire est en effet en lien avec le self et fonctionne de sorte que l'encodage des souvenirs, leur accessibilité et leurs contenus forment un système cohérent qui confirme et supporte les croyances et connaissances d'un individu par rapport à son self. L'objectif de chaque individu est d'accéder à un self stable, intégré et confirmé par le passé qui permet à la fois à l'individu d'atteindre un niveau de fonctionnement optimal, d'atteindre les buts visés et d'intégrer ces buts dans un ensemble cohérent et productif. Pour y parvenir, l'individu sain a recours à différentes stratégies qui régulent le self et améliorent l'effet des souvenirs personnels dissonants par rapport au self. Ces stratégies seront expliquées de manière plus détaillée dans la description même du modèle.

Dans la dernière version du modèle du système de mémoire de soi (self-memory system), récemment proposé par Conway (2009), deux entités principales sont présentes: le self de travail (*working self*) et la mémoire autobiographique (Figure 2). Ces deux entités sont capables de fonctionner de manière indépendante l'une de l'autre. Toutefois la récupération et la formation des souvenirs autobiographiques ne sont possibles que si les deux entités interagissent l'une avec l'autre.

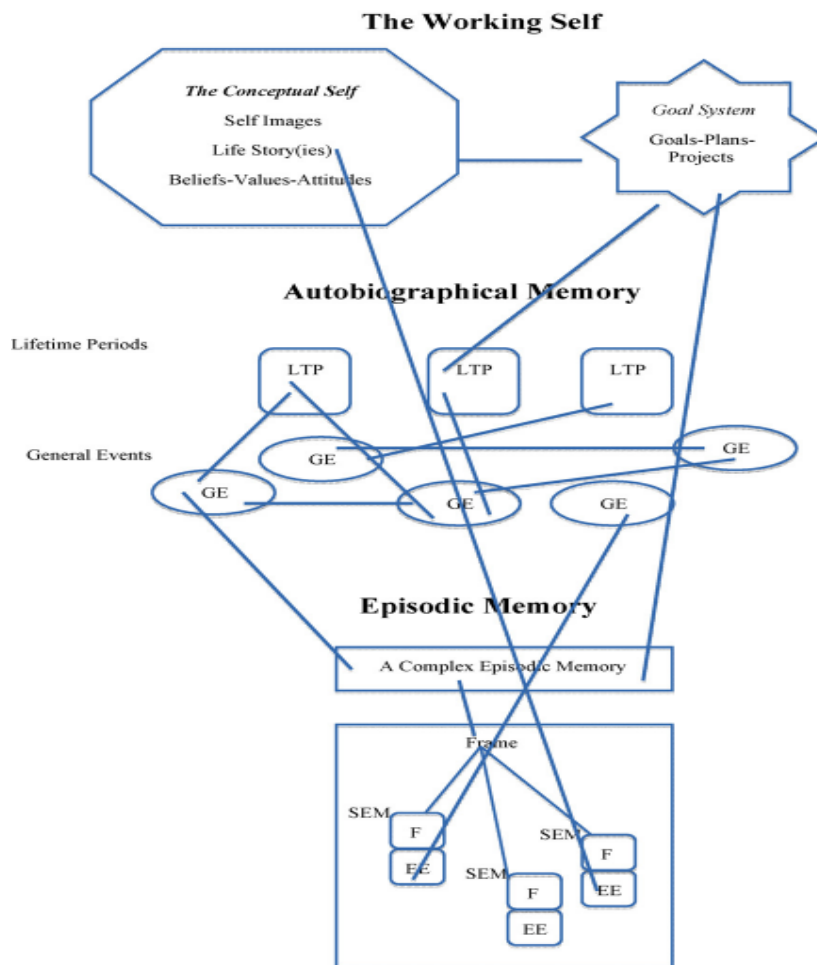


Figure 2. The embedding of episodic memories in autobiographical memory knowledge structures (Conway, 2009).

Concrètement, le 'self de travail' (working self) est constitué d'une part d'un système de buts (Goal System) et d'autre part d'un self conceptuel (Conceptual Self).

Le système de buts renvoie aux buts que s'est fixé l'individu, à ses désirs et à ses motivations. Le système est organisé de manière hiérarchique selon un axe concret-abstrait. Higgins (1996) propose que les buts soient également classés selon trois catégories. Il y aurait les buts associés au self

actuel (soi), au self idéal (ce à quoi l'individu aspire) et au self déterminé (le soi qui est attendu par les autres et par la société en général). Concernant l'interaction avec la seconde entité du modèle, Conway suggère que le système de but influence tous les aspects de la mémoire autobiographique.

Le self conceptuel forme quant à lui le contexte conceptuel pour les connaissances autobiographiques. Il contient les images de soi (self images), les histoires de vie (life stories) et les croyances, valeurs, attitudes de l'individu. Les images de soi correspondent à des images du self dans le temps (passé et/ou futur) et servent à fournir un contenu spécifique pour résumer les aspects abstraits des buts du self.

La fonction du self de travail consiste à gérer les buts fixés par le self. Il doit maintenir la cohérence entre les buts. Pour y parvenir, le self de travail peut moduler la construction de souvenirs spécifiques de façon à augmenter la concordance de ces souvenirs avec les buts fixés par le self. Il peut également déterminer l'accessibilité et l'inaccessibilité des souvenirs. Ainsi, si un souvenir d'événement a été hautement pertinent pour le self, le niveau d'accès à ce souvenir sera important et il fera partie des premiers souvenirs qui viendront à l'esprit quand une période du passé sera donnée en exemple. A l'inverse, les souvenirs et les connaissances d'expériences qui contredisent ou sous-déterminent les composantes centrales du self et qui par conséquent s'écartent des objectifs du self peuvent être rendus difficilement accessibles voire même être inhibés par le self de travail. Dans certains cas, il peut toutefois arriver que des buts qui ont été abandonnés par l'individu ou qui n'ont pas abouti au succès escompté restent hautement accessibles. C'est le cas lorsque leur niveau informatif est important (Bluck, 2003 ; Pillemer, 1998) ou lorsqu'ils fournissent un contexte confirmatif pour la réussite d'autres buts (Csikszentmihalkyi & Beatties, 1979). Une troisième fonction du self de travail consiste à influencer non seulement l'encodage des souvenirs mais aussi leur consolidation en mémoire à long terme. Sur base de ces stratégies, le self de travail peut être considéré comme un processus conservateur cherchant au maximum à maintenir une cohérence et opérant de sorte à résister aux modifications des buts personnels. En effet, les changements de but exigent un coût cognitif et affectif non négligeable. Les buts étant organisés de manière hiérarchique impliquent que toute modification au niveau d'un but, qu'elle soit liée à un échec ou à un succès, a des répercussions sur de nombreux autres buts. De plus, les périodes de changement de buts rendent le self plus vulnérable et moins capable d'opérer efficacement sur le monde. Pour

conclure la présentation de l'entité du self de travail, on peut dire que sa fonction principale consiste à garder le système des buts connectés à la réalité sur base de comparaisons entre des souvenirs précis d'épisodes de vie et de buts (principe de correspondance) alors que simultanément il doit rendre disponible les souvenirs et connaissances qui supportent la poursuite des buts et les évidences de progrès positifs (principe de cohérence).

En ce qui concerne la mémoire autobiographique, Conway (2009) propose qu'elle soit également organisée de manière structurée partant des connaissances les plus abstraites jusqu'aux connaissances plus spécifiques. Les connaissances plus abstraites font référence aux périodes de vie (lifetime periods), viennent ensuite les événements généraux (general events) et pour terminer au niveau le plus spécifique se trouvent les souvenirs épisodiques contenus dans un système de mémoire épisodique.

Les périodes de vie portent sur des connaissances très générales réparties sur de longues périodes temporelles (par exemple : dans mon enfance). On y retrouve également des connaissances générales à propos de personnes importantes pour soi et des buts que l'on s'est fixé pour cette période de vie. Elles correspondent à des thématiques ordonnées et s'articulent ensemble pour former un schéma temporel personnel.

Les événements généraux font quant à eux référence à des connaissances générales qui portent sur des périodes temporelles plus courtes que les périodes de vie. Ils s'articulent sur des périodes temporelles de l'ordre de quelques jours à plusieurs mois. On y trouve des événements répétitifs ou étendus. Les événements généraux s'articulent souvent autour d'une même thématique (Robinson, 1992).

Selon Conway (2009), les souvenirs les plus spécifiques sont stockés en mémoire à long terme au niveau de la mémoire épisodique. La mémoire épisodique est organisée comme suit : trois types de représentation constituent la mémoire épisodique : les éléments épisodiques (EEs ; episodic elements), les souvenirs épisodiques simples (SEMs ; simple episodic memories) et les souvenirs épisodiques complexes (CEMs ; complex episodic memories) (Figure 3).

Les éléments épisodiques correspondent aux représentations à long terme qui sont les plus spécifiques et les plus proches des expériences vécues (EX. : « je me souviens de mon accident de voiture sur l'autoroute. Plus précisément je me revois avoir éteint le moteur de la voiture, avoir touché ma tête pour vérifier que je n'étais pas blessée, être sortie de la voiture, avoir regardé avec un camionneur et un autre conducteur si la voiture fonctionnait toujours, avoir récupéré l'enjoliveur de la roue arrière qui était dans le talus avant de reprendre le volant »). Ils sont souvent représentés sous forme d'images visuelles et représentent des moments d'expériences ou des résumés de moments d'expériences généralement conscients. Les éléments épisodiques sont habituellement associés à un cadre contextuel (frame) (Ex. : « L'accident a eu lieu sur l'autoroute de Namur, le jour du congrès de la BAPS

le premier juin 2006 »). Un cadre contextuel supporte les connaissances liées au contexte d'un concept particulier. Selon le modèle, le cadre contextuel permet d'organiser autour d'un concept un élément épisodique simple ou plus habituellement un ensemble d'éléments épisodiques. Un ensemble d'éléments épisodiques connectés à un même cadre contextuel forme un souvenir épisodique simple (Ex. : « accident de voiture »).

Le modèle postule que les souvenirs épisodiques simples peuvent être accessibles soit par l'intermédiaire d'un indice qui correspond d'une certaine manière aux contenus des éléments épisodiques, soit par l'intermédiaire d'un indice qui atteint le cadre contextuel. L'accès intentionnel au souvenir épisodique simple est généralement permis via le cadre contextuel alors que l'accès circonstanciel passe souvent par les éléments épisodiques. Parallèlement au fait que les souvenirs épisodiques simples correspondent à de courtes périodes temporelles, ils ne peuvent contenir qu'un nombre limité d'éléments épisodiques. Ce nombre varie notamment en fonction de l'expérience et de la pertinence du souvenir épisodique pour le self.

A un niveau supérieur, les souvenirs épisodiques simples sont organisés en souvenirs épisodiques complexes. Les souvenirs épisodiques complexes consistent en une association de un ou plusieurs souvenirs épisodiques simples (Ex. : « l'accident de voiture », « ma communication orale lors du congrès ») associés à un cadre contextuel commun de haut ordre (Ex. : « le congrès de la BAPS en 2006 »).

Récemment, Conway (2009) a distingué la mémoire épisodique des autres types de mémoire sur base des propriétés suivantes, que seuls les souvenirs épisodiques possèdent :

- Propriété 1 : les souvenirs épisodiques correspondent à un résumé d'enregistrements sensoriels, conceptuels et affectifs qui caractérisent un événement. Bien qu'un souvenir épisodique puisse être assimilé à un enregistrement d'événements vécus, il ne correspond pas entièrement à un enregistrement littéral de l'expérience.
- Propriété 2 : Une fois qu'un souvenir est formé, les détails épisodiques du souvenir sont différenciellement accessibles selon un principe d'activation/inhibition (Racsmány & Conway, 2006). Ainsi, conjointement au contenu du souvenir, un pattern d'activation/inhibition est associé au souvenir épisodique. Activer les détails les rend plus faciles d'accès ; inversement si les détails sont

inhibés, ils deviennent moins accessibles. Le but de ce pattern d'activation/inhibition étant que les détails les plus pertinents par rapport aux buts récents soient aussi les plus accessibles en mémoire.

- Propriété 3 : Les images, et plus particulièrement les images visuelles, représentent la forme privilégiée sous laquelle les souvenirs épisodiques sont conservés. Le recours aux images visuelles permet de maximiser la quantité d'informations qui peut être mémorisée (Conway, 1988). Un avantage complémentaire de ce format de souvenir est que son contenu peut être facilement réactivé à partir d'indices visuels qui peuvent à leur tour activer l'image du souvenir.
- Propriété 4 : Le souvenir épisodique visuel possède toujours une perspective qui correspond soit à une « perspective d'acteur » ou « d'observateur ». Dans le premier cas (perspective acteur), la perspective originale de l'individu est préservée. Lorsque l'individu se remémore la scène il la vit en tant qu'acteur de l'action. Dans le second cas (perspective observateur), l'individu regarde dans sa mémoire et perçoit le souvenir comme s'il était extérieur à la scène. Ainsi, quand l'individu se remémore l'action, sa perception est comparable à celle du public d'une pièce de théâtre.
- Propriété 5 : Les souvenirs épisodiques et particulièrement les souvenirs épisodiques visuels, représentent des suites d'expériences de courtes durées.
- Propriété 6 : La récupération des souvenirs épisodiques correspond souvent à l'ordre d'occurrence dans lequel les événements sont survenus.
- Propriété 7 : Les souvenirs épisodiques sont sujets à un oubli rapide. Cependant, leur accès peut être maintenu sur de longues périodes de temps si le souvenir ou un ensemble de souvenirs est intégré dans un système conceptuel qui représente les connaissances autobiographiques.
- Propriété 8 : Les souvenirs épisodiques sont des souvenirs autobiographiques spécifiques.
- Propriété 9 : Finalement, lorsque les souvenirs sont accessibles, ils permettent des expériences de recollection.

L'idée centrale du modèle est que les connaissances autobiographiques étant plus abstraites, forment un contexte conceptuel pour les souvenirs épisodiques et qu'à un niveau encore plus abstrait du modèle, le

self conceptuel forme le contexte conceptuel des connaissances autobiographiques.

Conway distingue les souvenirs récents des souvenirs à long terme. Dans son modèle, il propose que tous les souvenirs récents soient en réalité destinés à être oubliés à moins qu'ils ne soient intégrés à d'autres représentations à long terme. Ce sont donc les buts à long terme qui déterminent si les souvenirs récents seront encodés pour de plus longues périodes de temps dans la base de données de souvenirs autobiographiques.

Chapitre 3

L'ANOSOGNOSIE DANS LE DOMAINE DE LA COGNITION

La cognition est le terme scientifique désignant les différents mécanismes de la pensée. Elle se rapporte tant à des processus de haut niveau comme le raisonnement, la mémoire, la prise de décision et les fonctions exécutives qu'à des processus de plus bas niveau comme la perception et la motricité.

Selon Kotler-cope et Camp (1995), l'anosognosie pour la cognition est plus prononcée que l'anosognosie pour les dysfonctionnements psychiatriques et comportementaux. La prédominance de cette anosognosie dans la maladie d'Alzheimer explique certainement pourquoi c'est aussi celle qui a été la plus étudiée. Les deux méthodes qui ont principalement été adoptées dans ce but sont la méthode comparant la perception du patient à celle de son proche (méthode questionnaire) ainsi que celle basée sur les prédictions du patient par rapport à ses capacités à réaliser une tâche de mémoire particulière.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la prise de connaissance des données relatives à la conscience des personnes âgées saines pour leur capacité cognitive. La seconde partie est quant à elle consacrée à l'anosognosie de la cognition dans la maladie d'Alzheimer.

1. CONSCIENCE DES CAPACITES COGNITIVES DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL

1.1 Modifications de la cognition

Avec l'âge, les capacités cognitives se détériorent (pour une revue, voir Drag & Bieliauskas, 2010). Par exemple, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique et la mémoire de travail sont communément diminuées par rapport aux capacités observées pour des personnes jeunes (Buckner, 2004 ; Schacter, Kaszniak, Kihlstrom, & Valdiserri, 1991). Fort heureusement, toutes les capacités cognitives ne s'altèrent pas avec l'âge, ainsi la capacité à récupérer la signification d'un mot reste par exemple préservée (Nyberg,

McIntosh, Cabeza, Habib, Houle, & Tulving, 1996). Dans ce contexte, on peut se demander si les personnes âgées ont conscience de leurs difficultés et plus particulièrement en ce qui concerne le domaine de la mémoire.

1.2 Conscience des capacités cognitives

La conscience de soi de la cognition chez les personnes âgées saines a été peu explorée à partir de la méthode questionnaire. Il s'avère que les données issues de cette méthode ont souvent été acquises dans le cadre d'études explorant le vieillissement pathologique. Dans ce contexte, les résultats obtenus pour les groupes de personnes âgées saines n'étaient pas étudiés pour eux-mêmes mais étaient principalement destinés à exclure de l'étude du vieillissement pathologique ce qui est en réalité lié au vieillissement normal. Les connaissances relatives au vieillissement normal ont été plus largement acquises à partir d'études ayant explorés d'une part la conscience auto-noétique et noétique des personnes âgées et d'autre part, les capacités de métacognition des personnes âgées.

La conscience auto-noétique renvoie à l'expérience de recollection alors que la conscience noétique renvoie à celle de la familiarité (Tulving, 1985) (voir chapitre 2, section 4). La mémoire se détériore avec l'âge et notamment il a été observé que les processus de recollection associés à la récupération d'un souvenir sont plus affectés par le vieillissement que la récupération associée à la familiarité (voir, Yonelinas, 2002). Il a par exemple été observé que dans des tâches de mémoire épisodique, les personnes âgées se basent moins sur la recollection pour les items qu'ils reconnaissent correctement (par exemple, Bastin & Van der Linden, 2003 ; Clarys, Insingrini, & Gana, 2002). Ces quelques exemples traduisent indirectement un accès réduit à la conscience auto-noétique dans le vieillissement normal.

Quant à la métacognition, elle consiste à avoir une activité mentale concernant ses propres processus mentaux, c'est-à-dire «penser sur ses propres pensées». Dans le cadre de l'étude de la conscience des individus pour leurs capacités de mémoire, les tâches de métacognition permettent d'explorer la conscience d'un individu sur base de ses prédictions prospectives ou/et rétrospectives quant à sa performance à une tâche mnésique particulière. Ce type de raisonnement nécessite de la part de l'individu la mise en place des processus permettant de gérer en direct et en continu ses capacités mnésiques et d'utiliser de manière optimale les feed-back issus de la

tâche. Kaszniak et Zack (1996) proposent qu'en plus du système de gestion des performances de mémoire mis en place durant la réalisation de la tâche, l'individu doit accéder à ces croyances générales concernant sa propre efficacité et à ses connaissances générales à propos des fonctions cognitives. L'estimation du degré de conscience de l'individu correspond à la différence entre sa prédiction prospective ou rétrospective pour une tâche spécifique et la performance réelle de l'individu pour cette même tâche.

Différentes procédures destinées à étudier la métacognition existent et se distinguent entre elles selon le moment durant la tâche où l'individu est invité à donner sa prédiction ainsi qu'en fonction de l'information sur laquelle porte la prédiction. Si la prédiction consiste à estimer le nombre d'items que l'individu est capable de récupérer avant et/ou après avoir réalisé la tâche, on parle respectivement de prédiction globale avant et après apprentissage. La prédiction rétrospective est réputée avoir une plus grande validité. En effet, lorsque l'individu a l'opportunité d'expérimenter la tâche pour laquelle il lui est demandé de prédire ses performances, il lui est plus facile d'estimer le niveau de difficulté de la tâche et d'en déduire les contraintes exigées par cette dernière. L'individu est également plus à même d'apprécier les faiblesses de sa propre mémoire lorsqu'il est réellement confronté à sa pauvre performance (Correa, Graves, & Costa, 1996). L'évaluation post-apprentissage est donc considérée comme une mesure plus précise et plus conservatrice en termes de self-monitoring de l'individu. Sur base d'un design expérimental différent, la prédiction peut aussi cibler spécifiquement chaque item de la tâche (prédiction item par item). Dans ce contexte, la prédiction peut concerner la capacité d'apprentissage (judgment of learning, JOL) et correspond à la probabilité de récupérer des items récemment étudiés (par exemple, Moulin, Perfect, & Jones, 2000). La prédiction peut aussi cibler uniquement les items non rappelés (Feeling-of-knowing¹⁵) et correspond à une estimation de la probabilité à reconnaître les informations qui n'ont pas pu être rappelées (par exemple, Souchay et al., 2002).

¹⁵ Dans les tâches de feeling-of-knowing (FOK) sémantique, on présente des définitions et il faut trouver le mot correspondant à la définition. Lorsque le sujet ne se rappelle pas du mot, il estime dans quelle mesure il pense le reconnaître ultérieurement parmi plusieurs propositions. Dans les tâches de FOK épisodique, les sujets étudient des paires de mots. On leur présente ensuite un des mots de la paire et ils doivent rappeler le mot associé. En cas d'échec de rappel, ils prédisent s'ils pourront reconnaître le mot non rappelé parmi plusieurs alternatives.

Comme cela vient d'être avancé, un système de métacognition optimal dépend donc des différentes capacités à réguler ses propres connaissances. L'individu doit pouvoir évaluer l'enregistrement d'un item en mémoire (capacité de monitoring) mais aussi, il doit pouvoir manipuler les items mémorisés afin de sélectionner la stratégie d'encodage qui lui permettra d'arriver à son meilleur niveau de performance (capacité de contrôle ; Nelson & Narens, 1990). Dans ce contexte, on peut se demander si les personnes âgées sont capables d'estimer de manière précise leurs performances futures, sachant que leur mémoire épisodique est affectée par l'âge (Balota, Dolan & Duchek, 2000). Il a récemment été montré que l'aptitude des personnes âgées pour ajuster leurs stratégies d'encodage en fonction des demandes de la tâche était moins bonne que celle des personnes jeunes (Souchay & Isingrini, 2004). Il a été suggéré que ce contrôle métacognitif puisse être associé aux fonctions exécutives, qui subissent également un effet du vieillissement (Drag & Bieliauskas, 2010). Une des rares études qui à ce jour a testé cette hypothèse met en évidence une corrélation entre les capacités de contrôle métacognitif et des dysfonctionnements lors d'une des deux tâches exécutives administrées conjointement à une tâche FOK de nature épisodique. Sur base de ces données, les auteurs approuvent l'hypothèse selon laquelle le déclin induit par l'âge dans le fonctionnement cognitif est dû en partie au dysfonctionnement exécutif (Souchay & Isingrini, 2004).

Les capacités de métacognition observées chez les personnes âgées étant moins efficaces que celles des personnes jeunes en ce qui concerne la mémoire épisodique, on peut s'interroger quant à la mémoire sémantique, qui, quant à elle, est connue pour être préservée dans le vieillissement normal. Des études distinctes ont étudié la métacognition pour les deux types de mémoire et suggèrent que les capacités de métacognition des personnes âgées par rapport à celles des personnes jeunes étaient déficitaires pour le domaine épisodique (Souchay, Isingrini, & Espagnet, 2000) mais pas pour le domaine sémantique (par exemple, Allen-Burge & Storandt, 2000 ; Marquie & Huet, 2000). Ce n'est que récemment que la distinction entre métacognition épisodique et sémantique a été précisée au sein d'une même étude (Souchay, Moulin, Clarys, Taconnat, & Isingrini, 2007). Les aspects du FOK épisodique et sémantique ont été étudiés au sein d'une même étude, auprès des mêmes participants et avec un matériel comparable entre les deux tâches. Le fait que l'âge affecte différemment la précision du jugement FOK pour la tâche de mémoire épisodique et sémantique suggère que les deux jugements soient fonctionnellement distincts. Il a été envisagé que les jugements se

différentiaient l'un de l'autre par les indices à partir desquels ils sont établis. Alors qu'un jugement épisodique se fonde sur la récupération d'indices partiels liés aux informations contextuelles, aux sentiments de l'individu, à la conscience autoévaluative ou encore à la recollection, le jugement sémantique requiert seulement la récupération d'un indice partiel lié aux connaissances générales concernant cette information.

Pour aller plus loin, Souchay et al. (2007) ont testé l'hypothèse d'un lien entre l'imprécision du jugement FOK épisodique et les déficits de recollection des personnes âgées (étude 2). Ces auteurs ont administré dans un même protocole expérimental une tâche de FOK-épisodique et une tâche évaluant les capacités de recollection. Les analyses de corrélation montrent que le score de précision pour la tâche FOK corrèle avec les réponses de recollection. Les personnes âgées qui présentent un haut niveau de recollection dans une tâche de reconnaissance sont celles qui prédisent le mieux leurs performances de reconnaissance dans la tâche FOK. Ces données suggèrent que la précision des prédictions FOK est affectée par l'expérience de recollection. En d'autres termes, l'imprécision du jugement FOK épisodique chez les personnes âgées est probablement dû à une diminution de leur état de conscience autoévaluative qui se traduit par un manque de récupération d'informations contextuelles sur lesquelles est basé le jugement FOK.

Des déficits de conscience sont ainsi observés au cours du vieillissement normal. Ces déficits se marquent plus particulièrement au niveau de la mémoire épisodique et sont associés en partie à des déficits exécutifs ainsi qu'à une diminution de l'accès à la conscience autoévaluative.

2. L'ANOSOGNOSIE POUR LA COGNITION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

2.1 Modifications de la cognition

Le chapitre consacré à la maladie d'Alzheimer (chapitre 1) nous rappelle que les déficits cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer constituent l'un des critères majeurs du diagnostic de la maladie. Ces déficits affectent tant la mémoire de travail que la mémoire à court terme, la mémoire autobiographique et les fonctions exécutives. Enfin, bien que la majorité des domaines cognitifs soient affectés par la maladie, ils le sont néanmoins dans des proportions diverses.

La maladie d'Alzheimer a longtemps été considérée comme un processus neurodégénératif homogène, altérant de manière diffuse l'ensemble des fonctions cognitives. Cette perception a aujourd'hui évolué et l'on reconnaît que la maladie d'Alzheimer peut affecter de manière relativement isolée certains processus cognitifs et en épargner d'autres (pour une revue, voir Collette, Van der Linden, Juillerat & Meulemans, 2003). C'est notamment le cas pour les connaissances sémantiques, qui restent accessibles jusqu'à un stade avancé de la maladie, ainsi que pour les domaines dans lesquels les patients possédaient une grande expérience.

En outre, tant la nature des processus déficitaires que l'évolution des troubles peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre et cette hétérogénéité peut se manifester non seulement au niveau des grandes fonctions cognitives (comme par exemple entre les capacités langagières et visuo-spatiales) mais aussi au sein d'une fonction cognitive particulière (par exemple, entre différents systèmes mnésiques).

2.2 Conscience des capacités cognitives

Etant donné l'importance des déficits affectant le domaine de la cognition dans la maladie d'Alzheimer, on peut se demander dans quelle mesure les patients sont conscients de ces déficits. Un large panel d'études s'est intéressé à cette question. La plupart des études ont eu recours soit à la méthode questionnaire, soit se sont basées sur les prédictions des patients quant à leur capacité à réaliser une tâche cognitive particulière. Seules quelques études ont évalué l'anosognosie cognitive à partir de l'évaluation du clinicien (Gil et al., 2001 ; Starkstein et al., 2006 ; Vogel, Stokholm, Gade, Andersen, Hejl, & Waldemar, 2004).

Parmi les études qui ont utilisé la méthode questionnaire, d'importantes variabilités peuvent être mises en évidence. De manière générale, les études ont abordé l'évaluation de la conscience de soi sur base de domaines cognitifs variés, s'intéressant tant au domaine des fonctions exécutives qu'aux capacités de mémoire, aux fonctions instrumentales ou/et comportementales des activités de vie quotidienne, etc. Parmi les questionnaires choisis, on retrouve notamment le questionnaire d'anosognosie pour les démences (Anosognosia questionnaire-Dementia ; Migliorelli et al. 1995), le questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (self-rating memory ; Michon et al., 1994), l'échelle d'évaluation de conscience

clinique (Clinical insight rating scale, Ott et al., 1996), etc. Les échelles à partir desquelles les patients et leurs proches devaient évaluer la conscience du patient pouvaient également varier d'une étude à l'autre. Alors que certaines études demandaient aux patients et à leurs proches d'évaluer la conscience sur une échelle en 3 points (par exemple, Starkstein, et al., 1995), d'autres utilisaient des échelles en 9 points (par exemple, Michon et al., 1994 ; Vogel et al., 2004). La consigne donnée pour établir le jugement était aussi différente selon la tâche utilisée. Parfois les patients devaient s'évaluer par rapport à leurs capacités passées. Dans d'autres études, ils devaient uniquement évaluer leurs capacités actuelles (les derniers mois par exemple). On observe également que certaines études ont introduit des groupes de personnes âgées de contrôle (par exemple, Salmon et al., 2008 ; Vogel et al, 2005 ; Vogel et al., 2004) mais ce n'est pas le cas de toutes les études (par exemple, Kashiwa et al., 2005 ; Michon et al., 1994).

Malgré ces nombreuses différences méthodologiques entre les études, ces dernières s'accordent sur la proposition que les patients ont une conscience partielle de leurs propres capacités. Ils surestiment leurs performances par rapport à l'évaluation qui est faite par leur proche et estiment que leurs performances mnésiques se situent dans la moyenne par rapport à la distribution normale des performances qui devrait être observée chez des personnes âgées présentant des caractéristiques démographiques (âges, sexe, niveau d'éducation, etc.) comparables à eux-mêmes. Par ailleurs, les études suggèrent que tous les domaines de la cognition qui ont été évalués ne sont pas affectés par l'anosognosie de manière identique (Kalbe et al, 2005 ; Leicht, Berwig, & Gertz., 2010 ; Michon et al 1994). Par exemple, Gil et al. (2001) explorent 8 aspects différents de la conscience de soi dont certains concernaient la cognition sur base d'un questionnaire de self-conscience chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent que les aspects les plus perturbés sont la conscience des désordres cognitifs (métacognition), les jugements moraux et la mémoire prospective et que les deux aspects les moins perturbés concernent l'identité et la représentation du corps. Kalbe et al. (2005) quant à eux suggèrent que la sous-estimation du dysfonctionnement chez les patients à un stade modéré de la maladie est prédominante en ce qui concerne les fonctions exécutives et les pensées abstraites.

En vue de mieux comprendre l'anosognosie cognitive, de nombreuses études ont cherché à explorer les corrélats cliniques associés à ce type

d'anosognosie en cherchant les caractéristiques inhérentes aux individus ainsi que les symptômes coexistants avec celle-ci. Comme cela a déjà été envisagé pour l'anosognosie de manière générale, de nombreux résultats contradictoires ont été rapportés dans la littérature (voir chapitre 2, section 6). Ces différences révèlent la nature complexe de l'anosognosie mais peuvent aussi être induites par la variété des protocoles expérimentaux implémentés pour étudier l'anosognosie cognitive dans la maladie d'Alzheimer.

Pour rappel un ensemble d'études récentes supporte les hypothèses selon lesquelles la méconnaissance des patients pour leurs déficits cognitifs est associée à l'âge des patients (Starkstein et al., 2006), à leur niveau d'éducation (Salmon et al., 2008), à la durée de la maladie (Kashiwa et al., 2005) et à la dépression éprouvée par ceux-ci (Kalbe et al., 2005 ; Kashiwa et al., 2005 ; Salmon et al., 2006 ; Starkstein et al., 1996). Cependant, d'autres études ne sont pas parvenues à identifier de relations significatives entre la présence d'anosognosie cognitive et l'âge des patients (Kalbe et al., 2005, Kashiwa et al., 2005 ; Shibata et al., 2008), leur niveau d'éducation (Kalbe et al., 2005 ; Shibata et al., 2008), la durée de la maladie (Kalbe et al., 2005) ou la dépression (Shibata et al., 2008).

En lien avec le comportement, quelques études ont montré une association entre les déficits des patients pour les activités de vie quotidienne et l'anosognosie pour la cognition (Kalbe et al., 2005 ; Kashiwa et al., 2005). Le domaine comportemental a aussi été exploré et selon certaines études, des problèmes de comportements comme la désinhibition ont été observés chez des patients qui présentaient une absence de conscience pour le domaine de la cognition (Harwood et al., 2000; Kashiwa et al., 2005 ; Starkstein et al., 1996 ; Starkstein et al., 2006 ; Vogel et al., 2005;).

La présence d'une anosognosie cognitive conjointement à l'observation de dysfonctionnements exécutifs et mnésiques a également été l'objet de nombreuses contradictions. Par exemple, Michon et al. (1994) suggèrent que l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer n'est pas reliée au degré de détérioration cognitive mais résulte, au moins en partie, des dysfonctionnements frontaux. Vogel et al. (2005) soutiennent la proposition d'une absence de relation entre les déficits de mémoire, plus particulièrement en ce qui concerne la mémoire épisodique, et l'anosognosie. Contrairement à Michon, Vogel et leurs collaborateurs respectifs, d'autres travaux affichent des relations significatives entre l'anosognosie cognitive et des déficits affectant la

mémoire antérograde d'une part (Starkstein et al., 2006) et des déficits liés à la mémoire épisodique d'autre part (Salmon et al., 2006). La présence de déficits de mémoire a aussi été explorée de manière plus globale à partir du MMSE qui consiste en une mesure de la sévérité des troubles cognitifs. Bien qu'un large panel d'études ait montré un lien entre la sévérité des troubles cognitifs et l'anosognosie (Gil et al., 2001; Harwood et al., 2005 ; Starkstein et al., 2006; Starkstein et al., 1996; Vogel et al., 2005), ce résultat n'a pas été corroboré par toutes les études (Kalbe et al., 2005; Michon et al., 1994; Shibata et al., 2008). De même en ce qui concerne les fonctions exécutives, certaines études s'accordent avec la proposition de Michon et al. (Gil, Arroyo-Anllo, Ingrand, Gil, Neau, & Ornon, 2006).

En résumé, l'exploration de la méconnaissance des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer au moyen de questionnaire de conscience de soi dévoile une absence de conscience spécifique pour certains domaines de la cognition chez les patients, qui se traduit par une sous-estimation de ces déficits. Les corrélats cliniques associés à ce jour ne font pas encore l'unanimité au sein de l'ensemble des travaux, bien que l'on observe de façon assez constante une association entre la sévérité de la démence et l'anosognosie et que l'hypothèse d'un lien avec le dysfonctionnement de la mémoire et/ou du fonctionnement exécutif est également régulièrement envisagé pour expliquer l'anosognosie.

Parallèlement à la méthode questionnaire, la conscience de soi pour la cognition dans la maladie d'Alzheimer a récemment été explorée à partir d'épreuves de métacognition (pour une revue de la littérature, voir Cosentino & Stern, 2005 et Souchay & Moulin, 2009).

Une série d'études utilisant des tâches de feeling-of-knowing ont mis en évidence une dissociation des capacités de métamémoire dans la maladie d'Alzheimer selon le caractère sémantique ou épisodique de la tâche. En effet, alors que les patients Alzheimer restent capables de prédire avec précision s'ils pourront identifier le mot correspondant à une définition parmi plusieurs propositions (FOK sémantique), ils ont par contre des difficultés à prédire adéquatement leurs performances de reconnaissance ultérieure dans les tâches de FOK épisodique. Il semble donc que les patients Alzheimer puissent juger de la probabilité qu'une information soit disponible en mémoire sur base d'indices sémantiques (le degré de familiarité de la définition dans le FOK sémantique). Par contre, un déficit de métamémoire est visible lorsque ce

jugement nécessite d'avoir accès à des détails associés à l'épisode d'apprentissage de l'item (par exemple, des pensées associées au mot), comme dans le FOK épisodique. Ce déficit pourrait être lié à une difficulté à initier une recherche stratégique en mémoire, et rejoindrait le déficit de mémoire épisodique des patients Alzheimer (pour une revue, voir Souchay et al., 2009).

D'autres études ont utilisé les prédictions globales de performance pour évaluer la conscience de soi pour le domaine de la mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Quelques-unes de ces études ont interprété leurs résultats à partir des hypothèses proposées par Agnew et Morris (1998) ce qui, au vu de notre projet, nous intéresse particulièrement.

Globalement, ces études montrent que, les patients ont tendance à surestimer le nombre d'items qu'ils pensent pouvoir récupérer lorsqu'on leur annonce qu'ils vont être confrontés à une tâche de mémoire. Néanmoins, on constate qu'après avoir été effectivement confrontés à la tâche, la précision de leur prédiction s'améliore (Duke, Seltzer, Seltzer, & Vasterling, 2002 ; Mimura & Yano, 2006) bien qu'ils continuent à surestimer leurs performances (Rosen et al, 2010).

En vue d'approfondir les connaissances pour cet aspect de la conscience, Mimura (2008) a exploré la capacité des patients à maintenir en mémoire le bénéfice lié à la réalisation de la tâche. En d'autres mots, il cherche à voir si les patients sont capables d'implémenter à plus long terme, dans leur système de croyance personnel, les feed-backs issus de leurs performances. En accord avec l'étude précédente, il montre que les patients sont capables d'évaluer le fonctionnement de leur mémoire lorsqu'ils sont en train de réaliser la tâche. Cependant, les incidents d'échec de mémoire ne sont pas intégrés avec succès dans le système de croyance personnel généralisé ce qui ne permet pas aux patients de bénéficier du feedback donné par l'expérimentateur concernant une première tâche pour améliorer la précision de sa prédiction prospective à une deuxième tâche similaire. Sur base du modèle de Agnew and Morris (1998), Mimura explique ce résultat par un échec de mise à jour de la base de connaissances personnelles (PKB) plutôt que par un déficit au niveau du comparateur (les patients étant capables dans un délai immédiat d'estimer leur mémoire à partir d'un feedback).

L'hypothèse d'une anosognosie exécutive proposée par le modèle de conscience cognitive (CAM, Agnew & Morris, 1998) a été testée par Graham et al. (2005). Ils ont étudié l'anosognosie cognitive à partir de l'estimation des patients pour leurs performances à 7 tâches cognitives distinctes. Concrètement, après avoir réalisé chacune des tâches, les participants devaient estimer dans quelle mesure, par rapport à un groupe de personnes du même âge, ils pensaient avoir réussi la tâche (moins bien, aussi bien ou mieux). Les résultats montrent que la perception des patients pour leur performance est similaire à celle des personnes âgées saines bien qu'ils soient en réalité moins bons. Les patients surestiment donc leurs performances. Les auteurs suggèrent que la difficulté des patients à évaluer avec précision leurs capacités cognitives s'explique soit par une anosognosie de type exécutive ou une anosognosie de type mnémonique. Ils suggèrent que dans les deux cas, la base de connaissances personnelles ne serait pas mise à jour et que les patients se baseraient alors sur des informations personnelles passées pour juger leurs capacités actuelles.

Dans l'ensemble, les études ayant exploré la mémoire à partir de tâches de métacognition pour la maladie d'Alzheimer indiquent que selon le domaine exploré les patients peuvent présenter une conscience préservée de leur capacité de mémoire en se basant sur des informations liées à la familiarité (tâche de FOK-sémantique). Si les croyances générales des patients concernant leurs propres capacités mnésiques ne sont pas correctes (ils semblent penser que leur mémoire est toujours aussi bonne qu'avant le début de la maladie), ils restent toutefois capables de constater leurs difficultés de mémoire pendant la réalisation d'une tâche et d'adapter leur prédiction en conséquence, du moins pendant un bref délai (étude basée sur les prédictions globales avant et après apprentissage). Sur base du modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998), l'hypothèse d'une anosognosie exécutive et mnémonique ont été toutes deux retenues afin d'expliquer l'incapacité des patients à maintenir en mémoire à long terme la conscience transitoire qu'ils ont par rapport à la faiblesse de leur mémoire. Quelle que soit l'hypothèse retenue, les auteurs suggèrent que la base de connaissances personnelles ne serait plus mise à jour et que les patients se baseraient sur un self passé pour établir leurs prédictions.

Chapitre 4

L'ANOSOGNOSIE DANS LE DOMAINE DE LA PERSONNALITE

Alors que Kotler-cope et Camp (1995) suggéraient que l'anosognosie de la cognition prévaut sur celle du comportement, Banks et Weintraub (2008) ont récemment mené dans une même étude une comparaison entre l'absence de conscience des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de leur mémoire, de leur comportement et d'autres domaines qui n'impliquaient ni la cognition, ni le comportement. Les résultats de cette étude montrent que les patients sont capables d'estimer leurs performances de manière aussi précise que des personnes âgées contrôles pour les domaines qui n'impliquent ni la cognition, ni le comportement. Mais surtout les auteurs rapportent que la conscience des patients est plus affectée quand il s'agissait d'évaluer leurs comportements que quand ils devaient évaluer leurs capacités mnésiques. Dans ce contexte, il semble important d'explorer l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer sous plusieurs volets dont ceux ne faisant pas intervenir la cognition. Dans le cadre de nos recherches, nous nous sommes particulièrement intéressés au domaine de la personnalité.

La notion de personnalité n'est pas aisée à définir. D'un point de vue assez général, on peut considérer que le terme fait référence à ce qui constitue la personne (trait, caractère, comportements, etc.) et qui la rend psychiquement, intellectuellement et moralement distincte de toutes les autres personnes. Sur base d'entretien avec l'entourage de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, il est de plus en plus accepté que la personnalité des patients se modifie suite au développement de la maladie.

Le propos de ce chapitre est donc de présenter les connaissances à propos des modifications de la personnalité dans la maladie d'Alzheimer d'une part et de la conscience des patients pour leur personnalité d'autre part. En guise d'introduction, une première section est consacrée au vieillissement normal et ce afin d'être en mesure de mieux appréhender si l'anosognosie observée chez les patients est liée uniquement au vieillissement pathologique ou si déjà dans le vieillissement normal les personnes âgées manquent de discernement pour leur personnalité.

1. CONSCIENCE DE LA PERSONNALITÉ DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL

1.1 Modification de personnalité

Il a été longtemps postulé que la personnalité restait stable après 30 ans. En effet, si certaines périodes de vie, telle que l'adolescence et la période de jeune adulte se caractérisent par une plus grande susceptibilité aux changements, il était communément admis que les personnes adultes plus âgées affichaient plutôt une recherche de stabilité (Costa & McCrae, 1988). C'est la raison pour laquelle les premières études qui se sont intéressées à la conscience des patients Alzheimer pour leurs modifications de personnalité n'ont pas inclus de groupes de personnes âgées saines dans leurs protocoles.

Ce n'est que récemment que les études s'intéressant à la personnalité et au vieillissement normal ont remis en cause la notion de stabilité au cours de la vie (Costa & McCrae, 2006 ; Roberts, Walton, & Viechtbauer, 2006). De récentes études, basées sur la théorie des cinq facteurs (Digman, 1990) ont rapporté une évolution de la personnalité même chez les personnes adultes âgées. La théorie des cinq facteurs postule que la personnalité peut être décrite selon cinq dimensions fondamentales qui sont l'agréabilité (une tendance à être compatissant et coopératif plutôt que soupçonneux et antagonique envers les autres), la conscienciosité (autodiscipline, respect des obligations, organisation plutôt que spontanéité ; orienté vers des buts), le neuroticisme (tendance à éprouver facilement des émotions désagréables comme la colère, l'inquiétude ou la dépression, la vulnérabilité), l'ouverture (appréciation de l'art, de l'émotion, de l'aventure, des idées peu communes, curiosité et imagination) et l'extraversion (énergie, émotions positives, tendance à chercher la stimulation et la compagnie des autres, fonceur). Chaque dimension synthétise un groupe de traits de personnalité plus spécifiques qui sont corrélés entre eux (Digman, 1990). Typiquement, les personnes âgées ont un niveau plus élevé d'agréabilité et de conscienciosité en comparaison aux personnes jeunes mais des scores plus bas pour les dimensions de neuroticisme, d'extraversion et d'ouverture aux expériences (Donnellan & Lucas, 2008 ; Roberts et al., 2006 ; Roberts & Mroczek, 2008; Terracciano, McCrae, Brant, & Costa, 2005; pour une revue, voir McCrae et al., 2000).

2. ANOSOGNOSIE de LA PERSONNALITÉ DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Bien que la maladie d'Alzheimer soit plus connue pour être associée à des déficits liés au domaine de la cognition, des modifications dans le domaine du comportement et de la personnalité sont de plus en plus souvent mises en évidence dans la maladie (Derouesné, Piquard, Thibault, Baudouin-Madec, & Lacomblez, 2001).

Avant de présenter les connaissances liées à l'anosognosie de la personnalité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, nous commençons par présenter ce qui est connu par rapport à la modification de personnalité chez ces patients.

2.1 Modification de personnalité

Depuis les années 1990, plusieurs auteurs ont exploré l'évolution de la personnalité dans la maladie d'Alzheimer (Chatterjee, Strauss, Smyth, & Whitehouse, 1992 ; Dawson, Welsh-Bohmer & Siegler, 2000 ; Rankin et al., 2006 ; Siegler et al., 1991 ; Siegler, Dawson, & Welsh, 1994 ; Strauss et al., 1993 ; Welleford, Harkins, & Taylor, 1995). La méthodologie requise pour évaluer la personnalité des patients ne fait pas l'objet d'un consensus, cependant certaines similitudes peuvent être observées entre les études. Le tableau 1 résume les similitudes et différences entre ces études.

Etude	Méthode	Informant	Mesures	Groupe contrôleC
Siegler et al., 1991	NEO-PI	Proche	Prémobides et actuelles	Non
Chatterjee et al., 1992	NEO-PI	Proche	Prémobides et actuelles	Non
Strauss et al., 1993	NEO-PI	Proche	Prémobides et actuelles	Non
Siegler et al., 1994	NEOPI	Proche	Prémobides et actuelles	Non
Jacomb & Jorm, 1996	personality Inventory	Personnel clinique	Fréquence des traits observée	Oui
		Proche	Changements depuis 10 ans.	Oui
Dawson et al., 2000	NEO-PI	Proche	Prémorbides et actuelles	non
Rankin et al., 2005	Interpersonal Adjectives Scale	Proche	Prémorbides et actuelles	Oui
Talassi et al., 2007	Brook and McKinley Personality Inventory	Proche	Prémobides et actuelles	Oui

Table 1. Description méthodologique des études ayant étudiés la modification de personnalité dans la maladie d'Alzheimer.

A l'exception de la première étude exposée par Jacomb et Jorm (1996), dans laquelle le niveau de conscience des patients est établi par le clinicien lui-même, toutes les autres études ont recours à la méthode du questionnaire. Dans ce contexte, l'informant est un proche du patient et de manière générale il s'agit du conjoint, d'un frère ou d'une sœur, d'un enfant du patient ou encore d'une personne ayant des contacts réguliers avec ce dernier. Bien que nous ayons déjà signalé que l'évaluation du patient par un proche puisse être biaisée par différents facteurs tels que le poids du fardeau ressenti par le proche par rapport à la prise en charge des patients (DeBettignus et al., 1990 ; Mangone et al., 1991), la sévérité de la démence du patient (Michon et al.,

1994) ou encore l'influence de la personnalité prémorbide du patient sur l'évaluation actuelle, il a été admis que le proche reste la personne la mieux placée pour évaluer le fonctionnement du patient dans son quotidien et qu'on pouvait compter sur la fiabilité de son évaluation dans le domaine de la personnalité notamment (Strauss et al., 1993 ; Tallassi et al., 2007).

Les questionnaires sélectionnés pour évaluer la personnalité du patient diffèrent d'une étude à l'autre. Une grande partie des études utilise toutefois des questionnaires conçus sur base de la théorie des cinq facteurs (Digman, 1990) comme le NEO-PI (Chatterjee et al., 1992 ; Dawson et al., 2000 ; Siegler et al., 1994 ; Strauss et al. 1992) ou l'inventaire de personnalité développé par Lewis Goldberg (1990). Le questionnaire utilisé par Rankin et al. (2006) (Interpersonal Adjective Scale ; Wiggins, 1995) est quant à lui basé sur un modèle complexe de personnalité qui prend en compte les relations interpersonnelles des individus.

Hormis l'étude de Jacomb et Jorm (1996) dans laquelle les proches évaluaient pour chaque adjectif présenté dans quelle mesure la personnalité de patient avait évolué par rapport aux 10 dernières années sur une échelle en 5 points allant de 'beaucoup moins' à 'beaucoup plus', toutes les autres études administraient le questionnaire deux fois afin d'évaluer la personnalité prémorbide et actuelle du patient. Un score différentiel de changement était calculé sur base des deux évaluations fournies par le proche.

Finalement, alors que les études les plus anciennes ne le faisaient pas, les études plus récentes ont inclus des groupes contrôles de personnes âgées dans leurs protocoles expérimentaux dans le but de distinguer les modifications liées au vieillissement normal de celles associées au développement de la démence.

Malgré ces différences méthodologiques, l'ensemble des études s'accorde sur le fait que des modifications de personnalité peuvent être observées dès le stade débutant de la maladie (Derouesné et al., 2001 ; Jacomb & Jorm, 1996 ; Rankin et al., 2006 ; Siegler et al., 1994 ; Strauss et al., 1993 ; Talassi et al., 2007) voire même avant que les déficits mnésiques ne puissent être objectivés (Balsis, Carpenter, & Storandt, 2005) ou que le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable ne puisse être posé (Copeland et al., 2003 ; Lautenschlager & Förstl, 2007 ; Meins & Dammast, 2000).

La personnalité des patients n'est toutefois pas affectée dans son ensemble. Les études basées sur la théorie des cinq facteurs s'accordent sur l'observation que parmi les 5 facettes de la personnalité, 4 sont modifiées. Ainsi les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont considérés par leur proche comme étant plus « neurotique » (ce qui correspond à une tendance à éprouver de manière durable des états émotionnels négatifs), moins extravertis, moins ouverts et moins consciencieux par rapport à leur personnalité pré-morbide (Chatterjee et al., 1992 ; Dawson et al., 2000 ; Strauss et al., 1993 ; Welleford et al., 1995). Seules les données relatives à la facette de l'agréabilité restent controversées. Certains montrent que les patients sont diminués pour cette dimension ou tendent à l'être (Chatterjee et al., 1992 ; Strauss et al., 1993) alors que d'autres ne rapportent pas ce résultat (Siegler et al., 1991). De même au sein de chaque facette, tous les traits ne sont pas non plus affectés (Dawson et al., 2000). Ces auteurs montrent par exemple qu'en ce qui concerne la facette du neuroticisme, seul les traits liés à l'anxiété et à la dépression sont modifiés.

2.2 Conscience de la personnalité

Si la conscience des troubles cognitifs (et plus particulièrement mnésiques) a été relativement bien explorée dans la maladie d'Alzheimer, peu d'informations sont actuellement disponibles quant à la perception qu'ont les patients de leurs modifications de personnalité.

Klein, Cosmides, & Costabile (2003) commentent le cas d'une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer présentant une absence de conscience pour ses modifications de personnalité. Cette patiente évalue sa personnalité actuelle en fonction de sa personnalité passée. Klein et al. (2003) proposent que les informations liées à la personnalité soient stockées dans une base de données spécifiquement dévolue à cette dernière. La patiente aurait toujours accès aux informations stockées dans la base de connaissances mais sa capacité à mettre à jour son stock de connaissances en fonction des expériences nouvelles serait défectueuse.

Rankin et al. (2005) rapportent que l'anosognosie resterait spécifique à certaines facettes de la personnalité. En comparaison à l'évaluation donnée par leur proche, les patients sous-estiment leur niveau de docilité, de soumission/manque d'assurance, et inversement, ils surestiment leur niveau de sociabilité et d'extraversion. Comme pour la patiente de Klein, l'évaluation

actuelle de leur personnalité pour ces deux facettes est proche de l'évaluation pré-morbide décrite par les proches. A nouveau, l'hypothèse d'une absence de mise à jour pour la personnalité est avancée. Cependant, l'auto-évaluation dans les domaines de la dominance et de l'insensibilité serait toujours fonctionnelle malgré les changements rapportés par les proches dans ces domaines. Ces observations conduisent Rankin à postuler que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent être à la fois précis et imprécis dans l'évaluation de leur personnalité et que les déficits de mise à jour seraient spécifiques à certaines facettes de la personnalité.

En bref, les deux précédentes études postulent que l'anosognosie pour la personnalité serait due à un déficit de mémoire se traduisant par un défaut de mise à jour au niveau de la base de connaissances qui contient les informations liées à la personnalité.

Parallèlement à cette première hypothèse, Salmon et al. (2005) proposent que l'anosognosie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour leur personnalité actuelle serait due à un déficit dans la capacité de prise de perspective. Cette hypothèse a été étudiée plus directement par Ruby et al. (2009) dans une étude focalisée sur la prise de perspective et la conscience de la personnalité (pour soi et les autres personnes) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, les patients et leurs proches évaluaient si les traits de personnalité présentés correspondaient à leur propre personnalité ou à celle de leur proche en prenant comme perspective soit leur point de vue ou celui de leur proche. Des scores de convergence, comparant si les réponses des patients et des proches correspondaient bien entre elles, montraient que les patients se jugeaient différemment de l'évaluation donnée par leurs proches (sans tenir compte de la perspective prise) et que les patients étaient diminués dans leur capacité à prendre le point de vue d'une autre personne (sans tenir compte de la cible du jugement). Sur base de ces résultats, Ruby, Collette, D'Argembeau, Peters, Degueldre et Baetens (2009) ont suggéré que l'anosognosie pour les changements de personnalité n'est pas spontanément réduite par la prise de perspective du proche pour s'évaluer.

En conclusion, ces études indiquent que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont une conscience de leur personnalité partielle et spécifique à certains domaines. Deux hypothèses distinctes ont été abordées pour expliquer le manque de discernement des patients pour certains aspects

de leur personnalité. La première hypothèse fait référence à un déficit de mise à jour de la mémoire alors que la seconde hypothèse suggère un déficit de prise de perspective.

Chapitre 5

SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Comme il a été exposé dans le chapitre 2 (section 3), deux causes sont évoquées dans la littérature pour expliquer l'absence de conscience des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour leur maladie. Selon une explication psychologique, l'individu affiche une absence de conscience de ses déficits de sorte à se protéger de la détresse que pourrait engendrer la conscience de ces déficits. D'autre part, en proposition d'une explication neurologique, l'anosognosie est perçue comme la conséquence d'un déficit neurologique pouvant prendre la forme d'une atrophie focalisée ou encore d'un hypométabolisme focalisé dans certaines régions cérébrales qui perturberait les processus liés au bon fonctionnement cognitif.

Les études suivant l'interprétation neurologique de l'anosognosie ont cherché à explorer les corrélats neuronaux de la perte de conscience au moyen de différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Parmi celles-ci, on trouve l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'émission monophotonique (SPECT) ou la tomographie par émission de positrons (TEP). La première a été utilisée afin d'observer le fonctionnement cérébral en action (IRM fonctionnelle) ou encore d'obtenir une image précise de la structure du cerveau (IRM structurelle) alors que les deux dernières avaient comme objectif d'observer le métabolisme cérébral au repos au moyen d'un marqueur radioactif. Dans le cas de la TEP, le marqueur était le plus souvent du (18) fluorodéoxyglucose (18FDG).

A nouveau, en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, le domaine de l'anosognosie le plus étudié en imagerie cérébrale a été celui de la cognition. Pour le domaine de la personnalité, une seule étude à ce jour a exploré le substrat neuronal lié à l'évaluation de la personnalité dans la maladie d'Alzheimer.

1. CORRÉLATS NEURONAUX LIÉS À L'ANOSOGNOSIE COGNITIVE

Le domaine de la conscience de soi en ce qui concerne la cognition a largement été exploré sur base d'études comportementales. Une partie de ces études a cherché à comprendre l'anosognosie en mettant en évidence les corrélats cliniques apparaissant conjointement avec des déficits de conscience. Bien qu'il n'y ait pas de consensus à ce propos, une majorité d'études ont suggéré l'existence d'un lien entre les lobes cérébraux frontaux et l'anosognosie à partir d'inférences déduites de l'observation de corrélations positives entre l'anosognosie et les fonctions exécutives (associés aux régions cérébrales frontales ; Gil et al., 2006 ; Michon et al., 1994). Nous remarquerons donc que dans ces études, les corrélats neuronaux sont évalués de manière indirecte, se fondant sur le postulat que les fonctions exécutives dépendent des régions frontales. La présentation des différentes études d'imagerie va révéler que le lien entre les régions frontales et l'anosognosie a été considéré dès les premières études réalisées en imagerie.

Une des premières études ayant exploré le substrat neuronal de la conscience dans la maladie d'Alzheimer est celle de Reed et al. (1993). Les patients, sur base de l'évaluation d'un clinicien, étaient considérés comme pleinement conscients, faiblement conscients ou non-conscients de leurs déficits. La comparaison du débit sanguin cérébral, mesuré à partir d'un examen SPECT, entre les différents groupes montrait une hypoperfusion du lobe frontal dorsolatéral droit pour les deux groupes de patients pour lesquels la conscience était altérée (patients avec faible conscience et patients non conscients) par rapport aux patients décrits comme conscients.

De plus, à partir d'une étude menée en SPECT, Starkstein et al. (1995) abordent l'anosognosie pour la mémoire sur base du questionnaire construit pour la maladie d'Alzheimer. Sur base de leur score au questionnaire, un seuil a été fixé afin de distinguer les patients conscients ou pas de leur déficit de mémoire. La comparaison des deux groupes révèle une diminution de débit sanguin cérébral (DSC) dans la région frontale inférieure droite ainsi que dans la région frontale supérieure dorsolatérale droite. Starkstein et al. proposent deux interprétations pour expliquer l'anosognosie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Soit elle serait induite par un déficit au niveau du monitoring qui est lié au dysfonctionnement du lobe frontal ; soit elle

reflèterait une perturbation des fonctions méta-cognitives qui diminue les capacités des patients à mettre à jour leurs connaissances à propos de leur propre performance cognitive.

A partir d'une méthode d'imagerie cérébrale différente des deux études précédentes, à savoir l'examen TEP, Hawood et al. (2005) rapportent à leur tour un lien entre l'anosognosie et un déficit métabolique du cortex préfrontal droit. Dans cette étude, la conscience des patients était évaluée à partir de l'item de conscience issu de l'échelle d'évaluation neurocomportementale administrée par un clinicien.

L'implication des régions frontales dans l'anosognosie n'a cependant pas toujours fait l'unanimité. Ainsi l'étude de Vogel et al. (2005) a également été menée afin d'explorer les substrats neuronaux liés à l'anosognosie à partir d'un examen SPECT. Une corrélation a été observée entre le score différentiel d'anosognosie et l'activité du gyrus frontal inférieur bilatéral. Toutefois si les patients Alzheimer étaient répartis en trois groupes sur base de leur niveau de conscience (conscience élevée, basse et absente), aucune différence significative au niveau de la perfusion cérébrale des patients ne permettait de distinguer les groupes de patients. Vogel et al. suggèrent alors que la perfusion cérébrale dans le cortex frontal ne serait pas liée à la diminution de conscience quand la conscience est évaluée sur base d'une simple échelle catégorielle.

Salmon et al. (2006) se sont également proposés d'explorer l'anosognosie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour leur fonctionnement cognitif au moyen de la TEP. Cette fois, la mesure d'anosognosie consistait en un score différentiel calculé sur base des différences observées entre les réponses des patients et de leurs proches à un questionnaire considérant 13 domaines cognitifs distincts. Une corrélation négative a été établie avec le cortex temporopariétal bilatéral, le cortex temporal inférieur bilatéral et le sulcus frontal supérieur. Salmon et al. suggèrent que le dysfonctionnement cérébral relié au score différentiel pour la jonction temporopariétale et le sulcus frontal puisse refléter une diminution des traitements auto-référentiels et des connaissances à la troisième personne des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour eux-mêmes.

Comme exposé dans le chapitre dédié à l'anosognosie pour la cognition dans la maladie d'Alzheimer (chapitre 3, section 2), l'absence de conscience pour ce domaine peut être explorée à partir de tâches de méta-

mémoire. L'étude de métacognition réalisée par Mimura and Yano (2006) comportait un volet destiné à explorer le substrat neuronal de la conscience chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par les analyses SPECT. Sur base d'un score de conscience, les corrélats de la conscience ont été localisés au niveau du lobe frontal médial, du précunéus droit et du gyrus frontal inférieur. Selon Mimura et Yano, le cortex préfrontal et le précunéus sont tous deux impliqués dans le processus de conscience de soi.

Dernièrement, Hanyu et al. (2008) se sont exclusivement intéressés à l'étude du substrat neuronal de l'anosognosie pour les déficits de mémoire chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, les patients qui présentaient des symptômes neuropsychiatriques, comme la dépression et l'anxiété, pouvant induire des déficits mnésiques ont été exclus de l'étude. La conscience des patients était évaluée en comparant l'évaluation faite par ces derniers et leur proche à un questionnaire de mémoire quotidienne. Un groupe de patients conscients ainsi qu'un groupe de patients non-conscients composait l'étude. Le seuil de conscience était déterminé sur base d'un critère issu des scores différentiels obtenus par des personnes âgées contrôles. En comparaison au groupe de patients conscients, les patients non-conscients montraient une diminution de la perfusion au niveau des lobes frontaux latéraux et médiaux, du gyrus antérieur cingulaire bilatéral ainsi qu'au niveau du gyrus parietal inférieur et postérieur cingulaire latéralisée dans l'hémisphère gauche. Les auteurs ont suggéré que la méconnaissance des déficits dans la maladie d'Alzheimer résulterait d'une lésion entreprenant à la fois des structures du lobe frontal (inférieures et médiales) et du gyrus cingulaire antérieur.

Shibata et al. (2008) au moyen de la SPECT ont à leur tour exploré l'anosognosie pour les perturbations cognitives dans la maladie d'Alzheimer. Ils ont également utilisé la méthode questionnaire pour évaluer la conscience des patients et calculé un score d'anosognosie pour chacun des patients en comparant l'évaluation des patients à celle de leur proche. Sur base d'une analyse de régression, ils observent une association entre l'anosognosie et une diminution de la perfusion dans le cortex orbitofrontal. Les auteurs ne donnent pas d'interprétation pour ce résultat. Toutefois, une telle corrélation avait précédemment été observée dans une analyse complémentaire chez Salmon et al. (2006), et supporte l'hypothèse que le cortex orbitofrontal pourrait participer à la sélection des informations importantes pour un jugement présent.

Finalement une dernière étude, la plus récente, se distingue des autres par la technique d'analyse d'imagerie utilisée (Rosen et al., 2010). Les auteurs ont exploré le substrat neuronal de l'anosognosie sur base d'une série de jugements métacognitifs et de l'analyse de l'épaisseur de la matière grise corticale, obtenue à partir d'images structurales du cerveau acquises par IRM. Les analyses VBM (voxel-based morphometry) ont montré que le score différentiel d'auto-évaluation était positivement corrélé à la quantité de matière grise dans le cortex orbitofrontal medial/postérieur droit. Plus le volume de cette région est important, plus les patients sont précis pour évaluer leur capacité de mémoire. Les résultats montrent qu'une réduction du volume du cortex préfrontal ventromédial est associée à une plus grande surestimation des performances cognitives. Rosen et al. proposent d'attribuer un rôle important aux signaux émotionnels et/ou physiologiques (comme par exemple l'état physiologique du corps) dans l'évaluation de soi pour les performances cognitives.

En résumé, ces études suggèrent qu'à partir de protocoles expérimentaux différents, recourant tantôt aux examens d'imagerie SPECT, PET ou IRM, et tantôt à l'évaluation de la conscience sur base de l'évaluation d'un clinicien, d'un proche ou de jugement de métacognition des patients, l'ensemble de ces études s'accorde pour mettre en évidence l'implication des régions frontales pour l'anosognosie cognitive dans la maladie d'Alzheimer. Conjointement, quelques résultats marginaux ont de plus associé l'anosognosie avec les régions cérébrales pariétales, temporales et cingulaires.

2. CORRÉLATS NEURONAUX LIÉS À L'ANOSOGNOSIE DE LA PERSONNALITÉ

A l'exception de l'étude de Ruby et al. (2009), aucune étude n'a exploré les substrats cérébraux liés à l'anosognosie pour les changements de personnalité ou pour l'évaluation de sa propre personnalité actuelle dans la maladie d'Alzheimer au moyen de l'imagerie cérébrale.

Comme indiqué précédemment, la tâche utilisée dans l'étude de Ruby et al. (2009) consistait à évaluer si des adjectifs décrivant des traits de personnalité correspondaient à la personnalité du sujet ou de son proche. Selon l'instruction, le jugement devait également être établi en fonction du point de vue du sujet (perspective 1^{ère} personne) ou de celui de son proche

(perspective 3^{ème} personne). L'activité cérébrale des patients était mesurée au moyen de la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et comparée à celle de personnes âgées de contrôle. Dans la condition où il s'agissait d'évaluer sa propre personnalité quelle que soit la perspective utilisée pour porter le jugement, seule une augmentation d'activité cérébrale a été observée au niveau des régions intrapariétales chez les patients Alzheimer, alors qu'elles n'étaient pas activées chez les sujets de contrôle. Ruby et al. (2009) suggèrent que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer se basent plus sur des informations sémantiques que sur des informations personnelles épisodiques pour fournir un jugement sur eux-même, et que la récupération de ces informations sémantiques dépendrait de processus mnésiques de type « familiarité » et non « recollection ».

Partie expérimentale

OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE

La littérature concernant le phénomène d'anosognosie démontre bien que ce trouble reste mal compris à ce jour. Bien que ce type de déficit se rencontre dans de nombreuses pathologies, et notamment au cours des démences, on ne connaît toujours pas avec précision la cause exacte de tels troubles de la conscience du « soi » (le self). L'impact de l'anosognosie au cours des démences est pris très au sérieux tant dans le cadre des consultations que dans le cadre de rééducation de patients. En effet, l'anosognosie peut conduire à mettre en danger sa propre vie ou celle de son entourage par un simple manque de conscience de ses déficits (Starkstein et al., 2007) et parallèlement amener à ne pas comprendre l'intérêt d'une rééducation ou d'un traitement médicamenteux.

Le propos de ce travail est la compréhension de la conscience de soi dans le vieillissement pathologique ainsi que dans le vieillissement normal. Dans cette optique, les questions de la méconnaissance des déficits cognitifs et comportementaux ont été envisagées dans la maladie d'Alzheimer parallèlement à une exploration de la conscience de soi pour les mêmes domaines dans le vieillissement normal. Différentes études expérimentales ont été menées auprès de groupes de personnes âgées saines ainsi qu'auprès de groupes de patients chez lesquels le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable a été posé, afin d'explorer les déterminants cognitifs de l'anosognosie.

Le cadre théorique de nos travaux a été édifié sur base du seul modèle proposé à ce jour pour expliquer l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. Bien que ce modèle ait été proposé en vue d'expliquer les pertes de conscience dans le domaine de la mémoire, nous avons tenté de l'appliquer au domaine de la personnalité. Nos études ont été menées à partir de tests neuropsychologiques mais également à partir de données issues des techniques de l'imagerie cérébrale fonctionnelle (résonance magnétique fonctionnelle, RMNf), structurelle (résonance magnétique structurelle, RMNs) ou métabolique (tomographie à émission de positons). Notre projet nous a amené à aborder quatre questions au travers de quatre études différentes.

Dans notre première étude, présentée au chapitre 7, nous avons exploré les substrats neuronaux de la réflexion de soi pour le domaine de la personnalité dans le cadre du vieillissement normal sur base de données d'imagerie cérébrale préalablement acquises. L'originalité de cette étude a été d'utiliser une technique d'analyse de connectivité fonctionnelle, à savoir l'interaction psychophysologique, afin d'observer le réseau neuronal mobilisé par une région cérébrale préfrontale ventromédiale active lors du jugement sur sa propre personnalité actuelle, chez des personnes jeunes et âgées. Notre hypothèse était que le vieillissement pouvait induire des différences entre les personnes jeunes et âgées quant aux processus cognitifs engagés dans la réalisation d'un jugement sur sa propre personnalité actuelle en comparaison à celle d'une autre personne et qui se traduiraient par la co-activation d'un réseau neuronal distinct en fonction de l'âge.

Notre seconde étude, présentée au chapitre 8, visait à éprouver le modèle de conscience cognitive de Agnew et Morris (1998) sur base de données issues d'épreuves neuropsychologiques. A partir d'analyses de régression, nous voulions déterminer les corrélats cognitifs de l'anosognosie pour le domaine de la cognition et de la personnalité actuelle chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à la lumière du modèle de conscience cognitive. Dans ce but, un protocole expérimental, composé à la fois de questionnaires relatifs au jugement de personnalité et au jugement des capacités de mémoire actuelle ainsi qu'une batterie d'épreuves cognitives, a été administré à un groupe de patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable. Les épreuves cognitives étaient destinées à évaluer les performances des patients au travers des processus cognitifs supposés être impliqués dans les différents modules du modèle. A partir d'analyses de régression, nous voulions dans un premier temps observer si des corrélations particulières entre les performances des patients aux épreuves cognitives permettaient d'expliquer l'anosognosie des patients de leurs déficits de mémoire et de leur personnalité actuelle pour ensuite déterminer si les processus qui expliquaient les deux types d'anosognosie étaient similaires ou différents.

La troisième étude, présentée au chapitre 9, visait à éprouver le modèle de conscience cognitive d'Agnew et Morris (1998) sur base d'informations neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale. Un protocole expérimental composé d'un questionnaire relatif au jugement des capacités de mémoire actuelle, d'une batterie d'épreuves cognitives identique à celle

utilisée dans l'étude précédente et d'un examen du métabolisme cérébral au repos (TEP) a été présenté à un groupe de patients à un stade prédéméntiel d'une maladie d'Alzheimer probable (patients avec des déficits cognitifs modérés et qui était diagnostiqués après 24 mois de suivi en patients avec une maladie d'Alzheimer probable, patients MCI-AD), un groupe de patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable et un groupe de personnes âgées de contrôle. Dans un premier temps nous voulions observer l'état de conscience des patients MCI-AD et Alzheimer et distinguer ces patients en groupes de patients conscients et groupes de patients anosognosiques à partir d'un seuil d'anossognosie déterminé sur base des données de personnes âgées saines. Ensuite nous avons tenté de déterminer si les patients présentant une anosognosie pour leur mémoire actuelle pouvaient se distinguer des patients conscients et des personnes âgées de contrôles sur base d'un ou de plusieurs déficits au niveau des modules du modèle ainsi qu'à partir de déficits métaboliques locaux.

Finalement, une quatrième étude, présentée au chapitre 10, visait à explorer l'anossognosie pour la personnalité actuelle sur base d'informations neuropsychologiques et cérébrales. Un protocole expérimental consistant en un questionnaire relatif au jugement de personnalité, d'une batterie d'épreuves cognitives identique à celle utilisée pour les deux études précédentes et d'un examen du métabolisme cérébral au repos (TEP) a été administré à un groupe de patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable et un groupe de personnes âgées de contrôle. Comme pour l'étude précédente, nous voulions observer l'état de conscience des patients en ce qui concernait leur personnalité actuelle et distinguer les patients en un groupe de patients conscients et un groupe de patients anosognosiques à partir d'un seuil d'anossognosie déterminé sur base des données des personnes âgées saines. Ensuite nous avons exploré si les patients présentant une anosognosie pour la personnalité actuelle pouvait se distinguer des patients conscients et des personnes âgées de contrôle sur base d'un ou de plusieurs déficits au niveau des modules du modèle ainsi qu'à partir des déficits métaboliques locaux.

Avant de présenter de manière détaillée chacune de ces études, le chapitre 6 introduit de manière succincte les différentes méthodologies liées aux analyses d'imagerie cérébrales auxquelles nous avons eu recours afin de mener à bien nos différentes investigations.

Chapitre 6

INTRODUCTION METHODOLOGIQUE

L'exploration du substrat neuronal de la conscience de soi dans le vieillissement normal et de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer nous a amené à utiliser plusieurs techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle impliquant chacune des procédés statistiques spécifiques et complexes. Dans ce chapitre, nous allons présenter l'intérêt de ces techniques et procédés statistiques pour notre propos. Notons cependant que les approches méthodologiques seront plus détaillées dans les études respectives.

1. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE ET ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

L'étude 1 (présentée dans le chapitre 7), est basée sur une approche en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Notre but était d'observer si le réseau cérébral recruté par une région préalablement identifiée comme impliquée dans le jugement de soi chez des personnes jeunes et âgées, à savoir le cortex préfrontal ventromédial, était différent ou non en fonction de l'âge. L'analyse de l'interaction psychophysiologique répond parfaitement à cet objectif.

En résumé, l'analyse de l'interaction psychophysiologique consiste à estimer la connectivité fonctionnelle entre une région cérébrale qui correspond au facteur physiologique de l'analyse, et le reste du cerveau lors d'une tâche psychologique (cognitive) particulière qui correspond au facteur psychologique de l'analyse. Ce type d'analyse répond parfaitement à notre objectif. Dans le contexte de notre étude, le facteur physiologique correspond à la région préfrontale ventromédiale et le facteur psychologique au jugement de soi comparé au jugement d'autrui (figure 4).

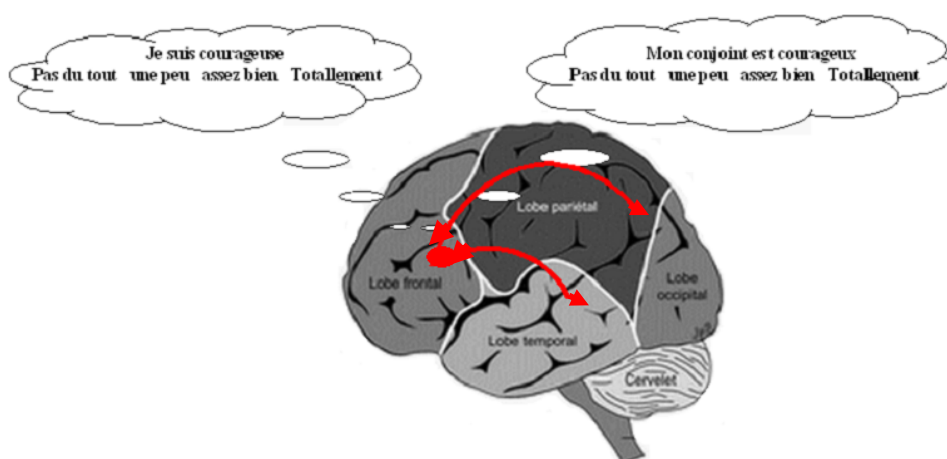


Figure 4. Illustration de l'analyse d'interaction psychophysique.

Bien que ce type d'analyse ne permette pas d'établir le lien de causalité qui associe les régions cérébrales du réseau entre elles, elle permet, par l'intermédiaire des régions cérébrales observées, d'explorer les processus cognitifs recrutés dans la tâche psychologique (jugement de valeur) en fonction d'une condition particulière (jugement de soi versus jugement d'autrui).

2. IMAGERIE PAR TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS ET ANALYSES DU METABOLISME CEREBRAL

Les études 3 et 4 (présentées dans le chapitre 9 et 10) sont basées sur une étude d'imagerie fonctionnelle par tomographie à émission de positrons (TEP).

Le tomographe à émission de positrons permet d'explorer l'activité métabolique du cerveau par l'intermédiaire d'un traceur radioactif. Le traceur utilisé pour nos études est le (¹⁸f)fluorodéoxyglucose (18FDG). Il s'agit d'un analogue du glucose qui permet d'étudier le métabolisme du sucre. Le cerveau, ayant besoin d'une quantité importante d'énergie pour être fonctionnel, est un grand consommateur de glucose. Après injection par

intraveineuse du traceur, le tomographe à émission de positrons en mesure la répartition dans le cerveau. Cette mesure reflète l'activité métabolique des régions explorées.

Le but de nos études était d'explorer si des déficits métaboliques spécifiques à certaines régions cérébrales pouvaient être mis en lien avec la présence ou non d'anosognosie relative au fonctionnement de la mémoire, dans le cas de l'étude 3, et de la personnalité actuelle, dans le cas de l'étude 4.

Concrètement, les patients qui ont participé à nos études ont été répartis, indépendamment pour les études 3 et 4, en fonction de leur état de conscience en un groupe de patients anosognosiques et un groupe de patients conscients. Pour les deux études, les analyses ont consisté dans un premier temps à comparer le métabolisme de chacun des groupes de patients à celui de personnes âgées saines afin d'observer les déficits métaboliques des patients. Dans un second temps, une deuxième comparaison a été réalisée afin d'observer les déficits métaboliques qui étaient spécifiquement liés à l'anosognosie des troubles chez les patients. La comparaison consistait alors à exclure les déficits métaboliques observés pour les patients conscients de ceux observés pour les patients anosognosiques.

Une critique souvent adressée aux études relatives à l'exploration cérébrale métabolique comme la TEP est qu'un déficit métabolique local pourrait être induit par une atrophie de la région présentant l'hypométabolisme. Il est possible d'évaluer de manière indirecte l'atrophie sur base de la densité de la matière grise dans le cerveau. Ce type d'analyse est possible avec le programme SPM8 (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) sous le nom d'analyse « voxel-based morphometry » (VBM). La technique consiste à extraire pour chaque cerveau préalablement normalisé dans un espace standard, la densité de matière grise. La comparaison des cartes statistiques de la densité de matière grise des patients à celles de personnes âgées saines permet d'observer si les patients sont touchés par des atrophies locales qui pourraient expliquer les diminutions d'activité métabolique observées en TEP. Cette technique a été appliquée dans notre seconde étude.

Des artéfacts liés à la résolution spatiale limitée de la TEP peuvent conduire à une imprécision quant à la mesure de la concentration du traceur dans les tissus cérébraux. Il s'agit d'un effet de volume partiel (EVP). Les EVP

sont caractérisés par la perte de signal dans les tissus ou organes de tailles comparables à la résolution spatiale de la machine. L'atrophie de certaines régions cérébrales telle que par exemple, l'hippocampe, pourrait induire de tels effets. L'effet de volume partiel se manifeste par la contamination croisée d'intensité entre des structures adjacentes ayant des concentrations de radioactivité différentes. Sur base d'informations anatomiques, il est possible de corriger ce type d'artefact. Grâce à une image structurelle acquise par IRM auprès de nos patients, nous avons pu appliquer une correction de l'effet de volume partiel par l'intermédiaire du logiciel PVElab à nos données dans le cadre de l'étude 4.

Chapitre 7

Etude 1 :

Les réseaux neuronaux impliqués dans le jugement de soi chez les jeunes adultes et les personnes âgées.

Feyers Dorothée¹, Collette Fabienne^{1,2,3}, D'Argembeau Arnaud^{2,3}, Majerus Steve^{1,2,3}, Salmon Eric¹ (2010). Neural networks involved in self-judgement in young and elderly adults. *Neuroimage*, 53(1), 341-347).

¹ Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium.

² Centre for Cognitive and Behavioural Neuroscience, University of Liège, Belgium.

³ National Fund for Scientific Research – FNRS, Belgium.

ETUDE 1**1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE****1.1 Version française du résumé**

A plusieurs reprises, la littérature concernant le self chez les sujets jeunes a mis en évidence l'importance des régions frontales dans le traitement des informations personnelles. Plus précisément, des études récentes ont montré que le cortex pré-frontal ventro-médial (VMPFC) était activé lors d'un jugement auto-référentiel chez des sujets jeunes mais également chez des personnes âgées. Malgré le recours à cette région commune pour les deux groupes, l'éventualité que le VMPFC n'interagisse pas avec les mêmes régions cérébrales durant les jugements auto-référentiels chez les sujets jeunes et les personnes âgées reste indémontrée. Sur base des données issues de l'étude de Ruby et al. (2009), nous avons exploré cette question au moyen d'analyses d'interactions psychophysologiques (PPI). Il s'agit d'une méthode d'analyse estimant la connectivité fonctionnelle entre une région cérébrale déterminée à priori et le reste du cerveau en relation, selon la tâche cognitive qui est réalisée, à un contraste particulier la tâche.

Dans le cadre de cette étude, des adjectifs décrivant des traits de personnalité étaient présentés aux participants. Les participants jeunes et âgés avaient comme consigne de juger si les adjectifs correspondaient à leur propre personnalité (condition self) ou à celle d'une autre personne (condition autre). Dans la condition autre, la personne de référence était un ami pour les sujets jeunes et un membre de la famille ou une personne proche pour les personnes âgées. Pour juger les adjectifs, les participants devaient soit se baser sur leur propre point de vue (prise de perspective à la première personne), soit ils devaient se distancier de leur point de vue en prenant la perspective d'une autre personne (prise de perspective à la troisième personne). Le facteur physiologique introduit dans les analyses PPI était l'activité cérébrale observée dans le VMPFC et le facteur psychologique était le processus auto-référentiel (jugement de soi « versus » de l'autre).

L'effet principal de la prise de perspective (les deux groupes étant confondus) révèle que le VMPFC était co-activé avec le gyrus

parahippocampique gauche et le précunéus dans le jugement de soi « versus » celui d'une autre personne. L'effet principal de l'âge montrait une forte corrélation entre l'activité dans le VMPFC et le gyrus lingual chez les sujets jeunes en comparaison aux personnes âgées. Enfin l'interaction montre que le VMPFC était spécifiquement co-activé avec les gyrus orbito-frontal et le gyrus pré-central quand les personnes âgées prenaient leur propre perspective en comparaison à celle de leur proche pour réaliser un jugement sur soi. Aucun résultat significatif n'était observé dans l'interaction pour les sujets jeunes.

Ces résultats mettent en évidence que bien que le VMPFC soit engagé à la fois chez les sujets jeunes et chez les personnes âgées lorsqu'ils réalisent un jugement sur eux-même, cette région du cerveau interagit différemment avec les autres régions du cerveau selon l'âge et la prise de perspective. Ces différences peuvent suggérer une tendance des personnes âgées à s'engager dans des traitements plus émotionnels et sociaux que les sujets jeunes lorsqu'ils réalisent un jugement auto-référentiel avec une prise de perspective en première personne.

1.2 Version anglaise du résumé

Recent studies have shown that both young and elderly subjects activate the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) when they make self-referential judgements. However, the VMPFC might interact with different brain regions during self-referencing in the two groups. In this study, based on data from Ruby et al (2009), we have explored this issue using psychophysiological interaction analyses. Young and elderly participants had to judge adjectives describing personality traits in reference to the self versus a close friend or relative (the other), taking either a first-person or a third-person perspective. The physiological factor was the VMPFC activity observed in all participants during self- judgement, and the psychological factor was the self versus other referential process. The main effect of first-person perspective in both groups revealed that the VMPFC was co-activated with the left parahippocampal gyrus and the precuneus for self versus other judgments. The main effect of age showed a stronger correlation between activity in the VMPFC and the lingual gyrus in young compared to elderly subjects. Finally, in the interaction, the VMPFC was specifically co-activated with the orbitofrontal gyrus and the precentral gyrus when elderly subjects took a first-person perspective for self-judgements. No significant result was observed for the interaction in young subjects. These findings show that, although the VMPFC is

engaged by both young and older adults when making self-referential judgements, this brain structure interacts differently with other brain regions as a function of age and perspective. These differences might reflect a tendency by older people to engage in more emotional/social processing than younger adults when making self-referential judgements with a first-person perspective.

2. INTRODUCTION

Functional neuroimaging and neuropsychological studies have recently revealed the importance of cortical midline structures for processing information related to the self. In particular, activation of the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) has been repeatedly observed when subjects think about themselves (Northoff & Bermpohl, 2004; Northoff, Heinzel, de Greck, Bermpohl, Dobrowolny, & Pankseppet, 2006) and specifically when they make judgements regarding their own personality traits (D'Argembeau et al., 2007; Gutchess, Kensinger, Yoon, & Schacter, 2007; Heatherton, Wyland, Macrae, Demos, Denny, & Kelley, 2006; Johnson, Baxter, Wilder, Pipe, Heiserman, & Prigatano, 2002; Macrae, Wyland, Caglar, Inati, & Heatherton, 2002; Ruby et al., 2009; Kelly). In addition, lesion studies suggest that damage to the VMPFC leads to deficits in self-awareness (Stuss, Gallup, & Alexander, 2001a; Stuss, Picton, & Alexander, 2001b).

The concept of self is complex. Self underlies the identity of an individual and contains all the information which describes the individual (goal, aspiration, memories, thought, emotion, personality traits and attitude; Duval et al., 2009). During his life, the individual tends to stability and coherence. Memories of specific experiences are encoded to serve the construction and the maintenance of the self (Conway, 2005). Moreover, the self is also constituted from semantic knowledge about own psychological characteristics (D'Argembeau et al., 2008; Klein, Rozendal, & Cosmides, 2002). Consequently, self, episodic/ semantic memory and autobiographical memory are intimately tied and work together to promote stability and coherence (Conway, 2005). However, according to the evolution of goal, social context and status of the individual in the society during his or her life span, the self changes across time. Indeed, modifications in personality traits have been reported in aging (Caprara, 2003; Jones, Livson, & Peskin, 2003). One may wonder if that evolution of self is accompanied by modifications of brain processes involved

in performing self-judgments across life? Neuroimaging is particularly adapted to answer this question, however, at this time, only two studies have explored the cerebral areas associated with self-referential processing in normal aging. Gutchess et al. (2007) observed that young and older adults engaged the VMPFC to a similar extent when judging personality traits in reference to the self versus another person. The only cerebral differences between the groups in self versus other personality assessment were found in somatosensory and motor-related areas. Ruby et al. (2009) have explored the neural substrate of self-personality assessment from different perspectives. Young and older adults evaluated personality traits in reference to the self versus a close friend or relative. Moreover, they were asked to make those judgements from either their own (first-person) perspective or the perspective of their friend or relative (third-person perspective). Behavioural performances revealed preserved abilities of perspective taking on self and other in aging. In keeping with the findings of Gutchess et al. (2007), the VMPFC and anterior cingulate cortex (ACC) were activated by both young and elderly subjects during self versus other personality judgements, regardless of the perspective taken (first- or third-person). Differences between the two groups were noted in the dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC) and the precuneus, which showed greater activation in young than in older adults. There were also age-related differences in the neural correlates of perspective taking, with the lingual gyrus and the posterior part of the dorsomedial prefrontal cortex being more activated in young than in elderly subjects during third-person (versus first-person) perspective taking.

Overall, these findings show that both young and older adults recruit the VMPFC when making self-referential judgements and that there are relatively few differences between the two groups regarding the other brain regions activated. However, it remains possible that the VMPFC co-activates differentially in young and older adults with brain areas associated to self referential processes. Specifically, the VMPFC might interact with distinct brain regions in young and older adults due to possible age-related differences in the cognitive and/or emotional processes that contribute to self-referential judgements (Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002; Mickley & Kensinger, 2009). Consequently, the aim of this study was to investigate this issue by performing psychophysiological interaction (PPI) analyses of Ruby et al.'s (2009) data. The interest of PPI analyses is to provide supplementary information to that previously reported using between groups and conditions analyses. In PPI analyses, two factors are implemented: a physiological factor,

which expresses the cerebral activity in a particular brain area (specified as seed area), and a psychological factor, which refers to a specific contrast of experimental conditions. Results of PPI analyses show the set of cerebral areas which are co-activated with the seed area in a specific contrast of the psychological factor (Friston, Buchel, Fink, Morris, Rolls & Dolan, 1997). Concretely, in our study, this analysis allowed to unravel networks of cerebral regions that were functionally related to (i.e., co-activated with) the VMPFC (physiological factor), when young and elderly subjects made self (versus other) referential assessments (psychological factor). Our objective was also to look for possible differences between the first- and third-person perspectives, and for interaction between age and perspective taking in brain regions co-activated with the VMPFC during self-judgments.

3. METHODS

3.1 Participants

Data were acquired from a group of 17 right-handed elderly subjects (13 women; mean age 67 ± 4 years) and their relatives (10 spouses, 4 children and 3 friends) as well as from a group of 17 young subjects (11 women, mean age 23 ± 3 years) and their best friends. Elderly participants were recruited with posters in a seniors' club in Liège. Young participants were recruited among the student population of the University of Liège. None of the participants had any relevant medical history or used any centrally acting medication. All the participants gave written informed consent prior to their inclusion in the study. The study was approved by the Ethic Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège.

3.2 Task

Subjects participated in the study with someone who knew their personality well (a close relative or friend). All subjects were asked to make personality assessments concerning themselves or their relative/friend, taking their own or their relative/friend's perspective. Hence, the perspective taken by the participants (first- or third-person perspective) and the target person (self or other) were manipulated according to a 2 X 2 factorial design, resulting in four conditions: taking a first-person perspective when judging one's own personality (1P_Self), taking a first-person perspective when judging a

relative/friend's personality (1P_Other), taking a third-person perspective when judging one's own personality (3P_Self), and taking a third-person perspective when judging a relative/friend's personality (3P_Other). In the first-person perspective-taking conditions, the subjects evaluated to what extent a series of adjectives described their own personality (1P_Self) or the personality of their close relative/friend (1P_Other). Concretely, the subjects answered questions such as 'Am I sociable?' (1P_Self) and 'Is my relative/friend sociable?' (1P_Other). In the third-person perspective-taking conditions, participants were asked to 'put themselves in the shoes of their friend or relative' to estimate how this person would assess the adjectives. The 3P_Self condition required participants to evaluate the extent to which the adjectives described the way their friend or relative perceived them in terms of personality traits (e.g., 'According to my relative/friend, am I sociable?'). In the 3P_Other condition, participants evaluated the extent to which the adjectives described how their friend or relative perceived their own personality traits (e.g., 'According to my relative/friend, is she sociable?').

The same set of 40 adjectives was presented in all four conditions. The adjectives were selected from the study of Klein, Loftus, and Kihlstrom (1996) and translated into French. The adjectives had characteristics close to the norm mean values reported by Kirby and Gardner (1972) on the dimensions of familiarity, imagery and social desirability.

The four conditions were presented in a single functional MRI session, according to a block design. Ten blocks were presented per condition (1P_Self, 1P_Other, 3P_Self and 3P_Other). Each block consisted in the presentation of 4 adjectives for 5 s each. Three seconds before the start of each block, a brief instruction appeared on the screen to inform the participants about the kind of judgement required for the subsequent block. The instruction remained on the screen throughout the presentation of the block. For each condition, the subjects had to judge the relevance of the adjective by choosing one of the four possible responses (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite well and 4 = completely).

While subjects (young and elderly) performed the task during an fMRI session, relatives and friends answered the task through paper questionnaires during an interview with experimenter. Participation of relatives and friends allowed to assess if the ability of perspective taking (in first- and third-person) on self and other is preserved. Congruency scores were calculated by

comparing subject's answers to their relative's answers (which were considered as reference answers). A more detailed description of the procedure is available in Ruby et al. (2009).

3.3 MRI acquisition

Data were acquired on a 3T scanner (Siemens, Allegra, Erlangen, Germany) using a T2* sensitive gradient echo EPI sequence (TR = 2130 ms, TE = 40 ms, FA 90°, matrix size 64 X 64 X 32, voxel size 3.4 mm X 3.4 mm X 3.4 mm). Thirty-two 3-mm thick transverse slices (FOV 22 cm X 22 cm) were acquired, with a distance factor of 30%, covering the whole brain. Structural images were obtained using a T1-weighted 3D MP-RAGE sequence (TR = 1960 ms, TE = 4.4 ms, FOV 23 cm X 23 cm, matrix size 256 X 256 X 176, voxel size 0.9 mm X 0.9 mm X 0.9 mm). In each session, between 629 and 650 functional volumes were obtained. The first three volumes were discarded to account for T1 saturation. Head movements were minimized by retaining the subject's head using a vacuum cushion. Stimuli were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the subject could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil.

3.4 Functional data analyses

Data were analysed using SPM8 software (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA).

For each subject, functional scans were realigned using iterative rigid body transformations that minimize the residual sum of square between the first and subsequent images. Functional scans were normalized to the MNI EPI template (voxel size, 2x2x2 mm) and spatially smoothed with a Gaussian kernel with full width at half-maximum (FWHM) of 8 mm.

Data were processed using two-step analysis, taking into account the intra-individual and inter-individual variance respectively. For each participant, brain responses were modelled at each voxel, using a general linear model with events as regressors. Events were divided according to the target of the judgment (self or other) and the perspective taken (first- or third-person perspective). Event durations corresponded to the presentation of the adjective until the subject's response, with a maximum duration of 5 s. Event

types were modelled through convolution with a canonical hemodynamic response function. The design matrix also included the realignment parameters to account for any residual movement-related effect. A high-pass filter was implemented using a cut-off period of 128 s in order to remove low-frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm with an autoregressive model of order 1 (+ white noise). The comparison of judgement target [self versus. other: $(1P_Self + 3P_Self) - (1P_Other + 3P_Other)$] was the contrast of interest to select our VMPFC seed region given that the seed area had to be activated specifically when the target of judgment was the self (and not the other), whatever the perspective taken to perform the judgment.

The resulting set of voxel values constituted a map of t statistics [SPM{T}]. The contrast images from each participant were further smoothed (6-mm FWHM Gaussian kernel) to accommodate inter-individual variability in brain anatomy (see Ruby et al, 2009).

Individual contrast images were then entered into a second-level analysis, corresponding to a random effect model, in order to account for inter-subject variance in the contrast of interest $[(1P_Self + 3P_Self) - (1P_Other + 3P_Other)]$. No significant activation was observed with a threshold $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons. Consequently the resulting SPM{T} maps were thresholded at $P < 0.001$ and statistical inferences were performed at the voxel level at $P < 0.05$ corrected for a small volume, defined as a 10-mm radius sphere around a published coordinates of VMPFC $[-4 \ 54 \ 2]$, previously associated to self reference judgement in young subjects (D'Argembeau et al., 2005).

Using the same published coordinate as a-priori hypothesis in a block-analysis, Ruby et al. (2009) reported activation of the VMPFC at the coordinates $[-4 \ 52 \ 12]$ and $[-6 \ 50 \ 8]$ in self versus other judgment for young and elderly people respectively. However, in our event-related analysis, this contrast showed slightly different peaks of activity in the VMPFC, respectively located at $[-2 \ 52 \ 12]$ for young subjects and at $[-14 \ 44 \ 6]$ for elderly subjects.

The coordinate of the seed area introduced as physiological factor in PPI analyses must be identical for all subjects (young and elderly). Consequently, a second random effect model, where all subjects were included as being part of a single group was performed to select the

coordinate corresponding to this criteria. This analysis confirmed that all subjects activated both VMPFC regions for self-judgments. More precisely, the figure 5A displaying the parameter estimates related to the contrast of interest in the first area [-2 52 12] showed that both young and elderly subjects had a similar profile when the target of the judgment was self. A similar display for the second area [-14 44 6] showed that activity was also higher for self than for other judgment (Figure 5B). However, elderly subjects appeared to have higher activation in this area than young subjects. Accordingly, the VMPFC at coordinate [-2 52 12] was selected as the seed area for further PPI analyses since it was similarly recruited by young and older subjects.

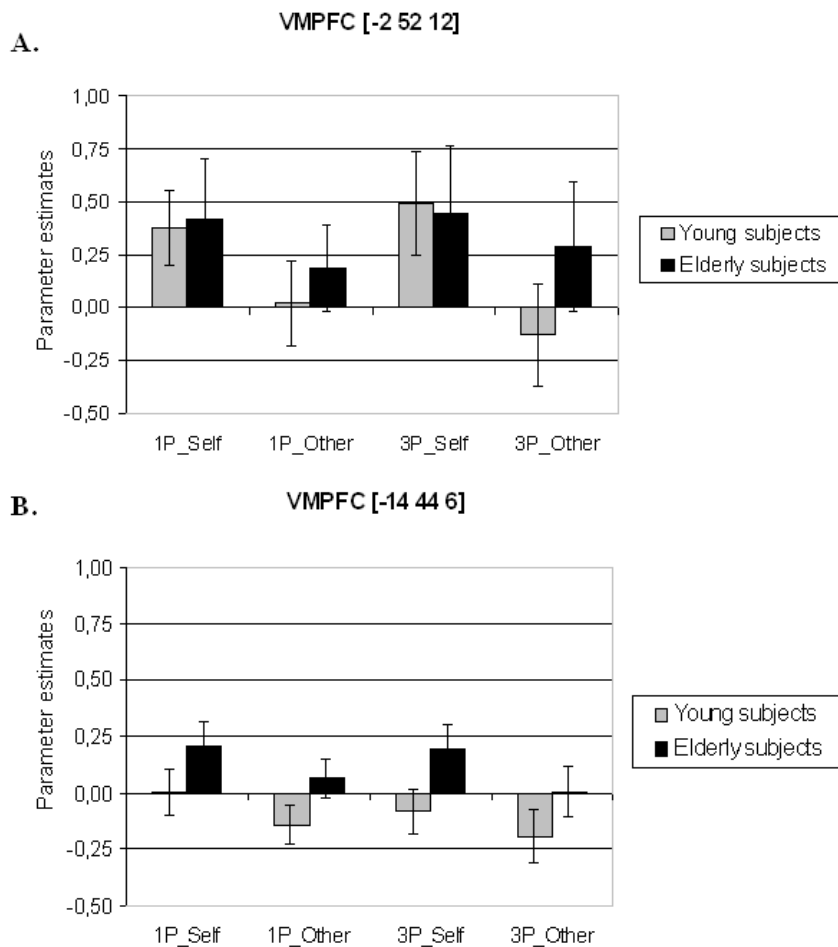


Figure 5. Parameter estimates in VMPFC located (A) in [-2 52 12] and (B) in [-14 44 6] for each kind of events (1P_self, 1P_other, 3P_self, 3P_other) in each group respectively. Error bars represent standard error. In each area of the VMPFC, the parameter estimates were higher when the target of the judgment was self versus other. In the second area, elderly subjects appeared to have higher activation than young subjects.

Functional connectivity was subsequently assessed by psychophysiological interactions. These analyses attempted to determine whether the target of judgement (self versus other) modulated the

correlations between activity in the VMPFC [-2 52 12] and distant brain regions during judgement on personality adjectives. For each subject, the cerebral activity during the task was extracted from the volume of interest (a spherical VOI of 10-mm radius measured from the coordinate of the seed area previously selected) respectively in first and third-person perspective taking. Next a new linear model was then estimated for PPI analyses, separately for first- and third-person perspective taking for each subject. Three regressors were constructed (plus the realignment parameters as covariates of no interest, as in the initial model). One regressor represented the target of the judgement (self versus other). The second was the activity in the reference area (VMPFC). The third represented the interaction of interest between the first (psychological) and second (physiological) regressors. Significant contrasts for this psychophysiological regressor indicated a change in the regression coefficient between any reported brain area and the reference region, as a function of the judgement condition (self versus other). After smoothing (6-mm FWHM Gaussian kernel), these contrast images were entered in a second-level (random effects) analysis to perform intra- and inter-group comparisons. Data for groups (young and elderly subjects) and perspective (first- and third-person perspective taking) were entered in the same design matrix. The main effect of perspective [(P1>P3) and (P3>P1)], the main effect of group [(Y>E) and (E>Y)] and two effects of interaction [(P1E-P1Y)-(P3E-P3Y) ; (P1Y-P1E)-(P3Y-P3E)] have been performed. The SPM{T} maps were thresholded at $P<0.001$ at peak level and $P<0.09$ at cluster level. As a final verification, a similar correlational analysis was performed at the group level where the self condition alone was entered in the design matrix, corroborating the (significant) positive direction of the relationships between the VMPFC and the other brain regions identified in PPI analyses (Lombardo et al., 2009).

4. RESULTS

Data of Ruby et al. (2009) have been analysed according to an event-related procedure. Results for the main effect of the target person (self versus other) in elderly subjects showed that, except for the DMPFC, all the areas reported by those Ruby et al. (2009), namely the VMPFC, ACC and subgenual cortex were also observed in the present study. No additional area has been observed. Results for young subjects were also similar to these of Ruby et al.

(2009) (VMPFC, ACC, DMPFC, superior frontal sulcus and inferior parietal lobule), except for activation in precuneus that was not found in our analyses.

A summary of the main effects and interactions for the PPI analyses is given in Table 2. All the stereotactic coordinates refer to the MNI space.

	vox	x	y	z	Cluster-level P value (uncorrected)	Z-score
<i>Main effect of perspective: P1>P3</i>						
L Parahippocampal gyrus	143	-30	-44	-10	0.090	3.69
Precuneus	147	2	-64	66	0.087	4.12
<i>Main effect of perspective: P3>P1</i>						
	-	-	-	-	-	-
<i>Main effect of group: Y>E</i>						
Lingual Gyrus	782	0	-92	-8	0.001	4.52
<i>Main effect of group: E>Y</i>						
	-	-	-	-	-	-
<i>Effect of interaction: (P1E-P1Y)-(P3E-P3Y)</i>						
Medial Orbitofrontal gyrus	670	4	28	-22	0.001	4.08
L Orbitofrontal gyrus		-16	44	-22	0.001	4.38
R Precentral gyrus	145	46	-24	66	0.089	3.55
<i>Effect of interaction: (P1Y-P1E)-(P3Y-P3E)</i>						
	-	-	-	-	-	-

Table 2. The stereotactic coordinates refer to the MNI space. L = left hemisphere; R = right hemisphere; vox = number of voxels in cluster. P1 and P3 refer to first- and third-person perspective. Y= young and E= elderly participants. The SPM{T} maps were thresholded at $P < .001$ at peak level and $P < .09$ at cluster level.

The main effect of first-person perspective taking ($P1 > P3$) showed that during self versus other-referential judgments, the VMPFC was co-activated with the left parahippocampal gyrus and the precuneus to a greater extent when the judgments were made from the first-person rather than the third-person perspective. No significant result was found for the reverse main effect ($P3 > P1$).

For the main effect of group, we found that the VMPFC was more correlated with activity in lingual gyrus in young compared to elderly subjects. No significant result was found for the reverse main effect (elderly > young).

Finally, two interaction analyses were performed, namely ($P1E-P1Y$)-($P3E-P3Y$) and ($P1Y-P1E$)-($P3Y-P3E$). The first interaction examined the specific effect of the first-person perspective in elderly subjects, whereas the second interaction examined the specific effect of the first-person perspective in young subjects. Preferential co-activations were found between the VMPFC and the medial and left lateral orbitofrontal gyrus in the first interaction (Figure 6). The right precentral gyrus was also co-activated with the VMPFC in first-person perspective for elderly more than young subjects. No significant result was found for the second interaction.

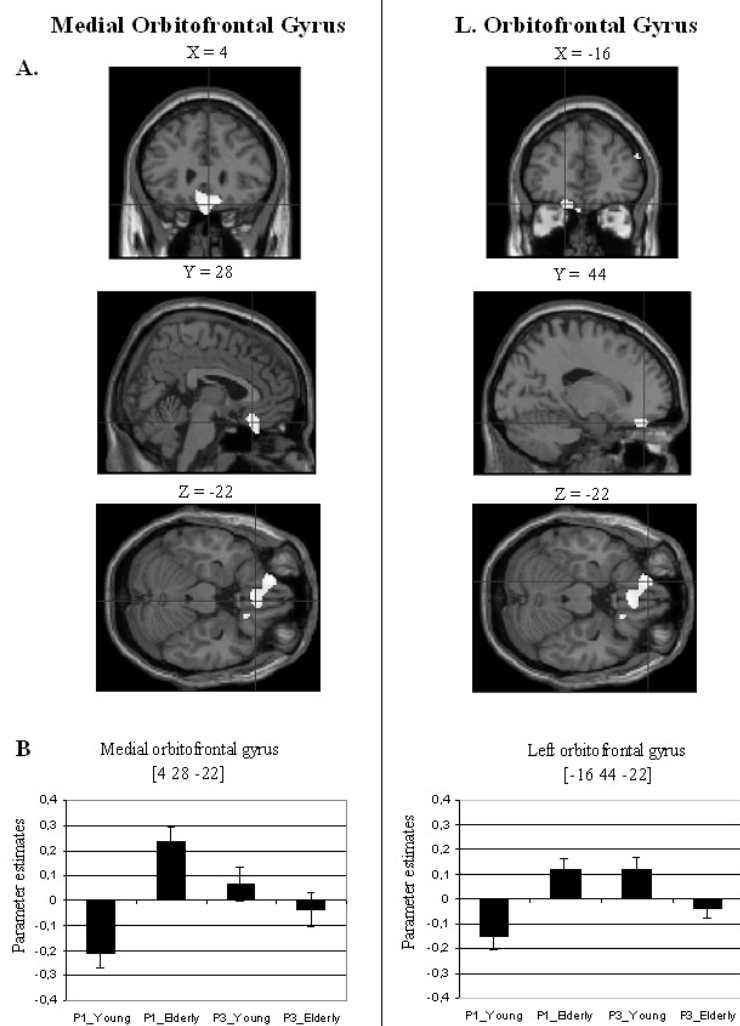


Figure 6. A. Orbitofrontal activation found in the interaction (P1A-P1J)-(P3A-P3J). Left: medial orbitofrontal activity; and right: left orbitofrontal activity. B. Parameter estimates in left and medial orbitofrontal gyrus according to perspective taking in each group. Left: medial orbitofrontal activity; and right: left orbitofrontal activity. Error bars represent standard error.

5. DISCUSSION

The study first confirmed a similar activation of the VMPFC in elderly and young subjects who made self (compared to other) judgment on personality adjectives, when reanalyzing previous data (Ruby et al, 2009) with SPM8 and events regressors. Secondly, our PPI analysis provided new data compared to previous between group comparisons. It revealed both similarities and differences between young and elderly healthy subjects when they took a first-person (versus a third-person) perspective to make their judgment, suggesting that the VMPFC does not recruit exactly the same processes to perform self-referential judgments according to age and the perspective taken. As the abilities of perspective taking and self-assessment were preserved with aging (Ruby et al., 2009), the difference observed between the two groups in the network recruited with the VMPFC for self-evaluation cannot be imputed to a deficit in one of these capacities in elderly subjects. Some previous studies explored the VMPFC co-activation with other brain regions in self-judgment in young subjects (Lombardo et al., 2009; Schmitz & Johnson, 2006). However, our results cannot be directly compared to these previous reports because we deliberately contrasted self versus other judgment, and we did not look for commonalities between them (Lombardo et al., 2009), and because we did not use a non referential condition (Schmitz & Johnson, 2006).

Our results showed that when young and elderly subjects made a self-judgment from their own rather than the other person's perspective, the VMPFC activation was more correlated with activity in the left parahippocampal gyrus and the precuneus. These two areas have previously been associated with declarative memory but may play distinct roles. The left parahippocampal gyrus has been associated with the retrieval of specific contextual information ([-24 -33 -15] Kahn Davachi, & Wagner, 2004 ; [-33 -40 -17] Yonelinas, Hopfinger, Buonocore, Kroll, & Baynes, 2001; [-28 -36 -20] Gardini, Cornoldi, Beni, & Venneri, 2006), whereas the precuneus has been associated with the regeneration of rich contextual associations, with correct source retrieval ([-6 -70 60] Lundstrom, Ingvar, & Petersson, 2005), as well as with complex mental imagery, implying re-construction, maintenance and visualisation of complex scenes ([6 -66 60] Hassabis, Kumaran, & Maguire, 2007). The left parahippocampal gyrus and the precuneus are also involved in

autobiographical memory retrieval (for a meta-analysis, see McDermott, Szpunar, & Christ, 2009; Svoboda, McKinnon, & Levine, 2006). Considering these findings, the current data suggest that the VMPFC may assess different types of self-referential information when making self-judgments from one's own perspective versus the perspective of another person. More specifically, the increased coupling of the VMPFC to the left parahippocampal gyrus and the precuneus may reflect the retrieval of more specific autobiographical details (perhaps especially visual details; Conway, 2003) and the reinstatement of the information in a congruent visual scene when making self-judgments from a first-person than when making the same judgments from a third-person perspective. This is true for both young and elderly participants.

A co-activation between the VMPFC and lingual gyrus was specific to young subjects when they performed self-judgment. This results suggests that the lingual region reported by Ruby et al. (2009) in the main effect of perspective (third-person > first-person) in young subjects was in fact recruited by the VMPFC both for first-person and third-person perspective taking. This area has been reported in studies exploring autobiographical memory ([-4 –86 0] Levine, Turner, Tisserand, Hevenor, Graham, & McIntosh, 2004; [-16 –86 -8] Addis, Wong, & Schacter, 2007), and Cui, Jeter, Yang, Montague, Eagleman (2007) have reported that early visual cortex activity is positively correlated to vividness of mental imagery when subjects visualized themselves or another person accomplishing particular actions (e.g., stair climbing). Although participants were not explicitly requested to retrieve autobiographical memories or to visualize particular scenes in our experiment, it is possible that when young participants assessed their own personality traits, they spontaneously formed visual images of some personal experiences (e.g., visualizing situation when one usually manifests a particular trait) to a greater extent than older adults.

A co-activation of the right precentral gyrus with the VMPFC has been observed in the interaction, when elderly (compared to young) subjects took a first-person (compared to a third-person) perspective. The premotor cortex is not only involved in the production of actions (Wise, 1985) but also in mentally simulating movements in the absence of the actual production of actions (for a review, see Decety & Grèzes, 2006). Notably, a study of perspective taking has shown that mental simulation of actions in the first-person perspective induced increased activity in the premotor cortex, relative to imagining actions from a third-person perspective, suggesting that this brain region may

contribute to distinguishing one's own actions from the actions of others (Ruby & Decety, 2001). In the same vein, Grèzes, Frith, and Passingham (2004) reported that premotor area coded for the distinction between self versus other, being active earlier when subjects saw themselves performing an action than when they saw another person performing the same action. Besides the motor domain, a recent study has shown that sensorimotor areas are also involved in higher-level mentalizing tasks, such as judging one's own and others' mental characteristics (Lombardo et al., 2009). The activation of the premotor cortex when thinking about one's own personality traits might reflect the activation of mental representations of actions related to the trait under consideration (e.g., representing actions related to being clumsy). The current findings could reflect a tendency for elderly subjects to rely on such mental representations of actions more than young subjects when evaluating their own personality traits. This hypothesis remains speculative, however, and should be tested more directly in future studies.

Probably the most interesting result of the current study relates to the higher co-activation between the VMPFC and two orbitofrontal regions when elderly subjects assessed their own personality traits from a first-person perspective. Both VMPFC and orbitofrontal regions have been associated with social abilities (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998). Our first co-activation with the VMPFC concerned the medial orbitofrontal gyrus. This area has been associated with social processes, namely regulation of emotion ([12 24 -24] Ohira et al., 2006; [-2 42 -16] Abe, Suzuki, Mori, Itoh, & Fujii, 2007; [-3 36 -12] Kim & Hamann, 2007) and understanding / interpretation of action and intention of other people ([-4 38 -26] Harvey, Fossati, & Lepage, 2007). Our second co-activation with the VMPFC has been found in a slightly more lateralized left orbitofrontal region, that was previously activated for emotional perspective taking ([-24 34 -16] Hynes, Baird, & Grafton, 2006) and regulation of emotion ([-21 39 -18; -21 48 -15] Kim & Hamann, 2007). This would be consistent with the observation that the left orbitofrontal cortex participates in self-monitoring of social relationships and in the expression of appropriate emotions when judging personal social interactions (Beer, John, Scabini, & Knight, 2006). In our experiment, elderly subjects may particularly recruit the medial and left lateral orbitofrontal cortices to monitor the social/emotional context associated with the evaluation of personality trait adjectives for self-relevance.

6. CONCLUSION

The VMPFC is activated in both young and elderly subjects when they perform self-judgements on personality trait adjectives (Gutchess et al., 2007; Ruby et al., 2009). Our PPI analyses demonstrated that the VMPFC is co-activated with not only common but also with different brain regions in elderly and in young subjects during self-evaluation. Co-activation of the parahippocampal gyrus and the precuneus was observed for first-person perspective taking in the two groups, and may be related to the retrieval of autobiographical information and to the reintegration of contextual information related to past personal events. Moreover, young subjects might retrieve visual details to a greater extent than elderly subjects when making self-judgments, as attested by predominant co-activation between the VMPFC and the lingual gyrus to perform their judgments (whatever the perspective). With regard to interaction effects, a first-person perspective taking in older participants seemed to depend on retrieval of low-level sensorimotor information, as attested by coactivity between VMPFC and right precentral gyrus. Importantly, elderly subjects taking a first-person perspective also appeared to base their self-judgement on orbitofrontal regions more than young participants, and that may reflect enhanced involvement of socioemotional processing in older participants (Carstensen & Lockenhoff, 2003).

Resting on the same set of data as Ruby et al. (2009), the results of PPI analyses were relatively different from those of Ruby et al. (2009). This can be interpreted by the methodology used in each study. Firstly, data have been re-explored with an event-related procedure and secondly PPI analyses explored more than a simple activation in a specific condition, it explored the neuronal network that co-activated with an area sensitive to self-processes (VMPFC), in a condition where subjects thought about themselves (versus other). Results of PPI analyses extend those of Ruby et al. (2009), suggesting that evaluative processes are based on emotional/social processing in elderly subjects.

7. ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the National Fund for Scientific Research (FNRS), by the University of Liège, by the InterUniversity Attraction Pole P 6/29

(Belgian State-Belgian Science Policy) and the French Speaking Community Concerted Research Action (ARC-06/11-340). D.F. is funded by ARC 06/11-340. F.C. is Senior Research Associate and S.M. and A.D. are Research Associates at FNRS.

Chapitre 8

Etude 2 ANALYSES DE REGRESSION SUR LES MESURES D'ANOSOGNOSIE

ETUDE 2

Après cette première étude, destinée à explorer le vieillissement normal, nous nous sommes intéressés à la conscience de soi dans le vieillissement pathologique et plus spécifiquement au cours de la maladie d'Alzheimer. L'objectif principal des études suivantes, était d'éprouver le modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) pour les domaines de la cognition et de la personnalité actuelle à partir de questionnaires de jugement de soi et d'épreuves neuropsychologiques évaluant les différents processus cognitifs supposés être impliqués dans les modules du modèle. Plus précisément, nous voulions explorer si des déficits de conscience pour la mémoire et la personnalité actuelle pouvaient être expliqués par des déficits au niveau des modules du modèle. Un protocole expérimental a donc été élaboré en ce sens. Celui-ci comportait à la fois de questionnaires de conscience de soi, d'une batterie d'épreuves neuropsychologiques, de tâches contrôles et d'examen par imagerie cérébrale fonctionnelle. A partir des données ainsi récoltées, des analyses de régression ont été réalisées afin de déterminer quel(s) module(s) du modèle pouvait(en)t expliquer au mieux la méconnaissance des patients de leur trouble de mémoire et de leur personnalité actuelle. Malheureusement, nous verrons que la réalisation de ces analyses à partir de nos données n'a pas été possible. Différentes explications afin de comprendre ces « non-résultats » seront envisagés.

Dans ce chapitre, une première section sera consacrée à la présentation du protocole expérimental et une seconde section décrira les participants à qui le protocole a été administré. Enfin une troisième section commentera les différentes tentatives effectuées pour essayer de mener à bien les analyses de régression.

1. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Dans cette section, nous présentons le protocole expérimental complet tel qu'il a été conçu et présenté aux participants en vue d'évaluer le modèle de la conscience cognitive.

Il convient de noter que les études 3 et 4, qui seront présentées dans les deux chapitres, ont également été réalisées dans la lignée de ce protocole de recherche.

1.1 Description des épreuves

1.1.1 Evaluation de la conscience de soi

Trois questionnaires relatifs à l'évaluation de la conscience de soi ont été inclus dans le protocole. Le domaine de la mémoire, de la personnalité et du comportement ont respectivement été abordés dans des questionnaires distincts.

1.1.1.1 Jugement de capacité de mémoire

La tâche d'évaluation de soi évaluant le domaine de la mémoire a été extraite de l'échelle d'évaluation de la mémoire consciente (Memory Awareness Rating Scale, MARS) de Clare et al. (2002) et concernait la partie relative au fonctionnement de la mémoire (Memory Functioning scale).

L'épreuve se composait de 12 phrases décrivant des situations de la vie quotidienne nécessitant le recours à la mémoire. Par exemple, les deux premiers items du questionnaire étaient les suivants : « Vous rencontrez des personnes et on vous dit comment elles s'appellent. Plus tard, vous les rencontrez à nouveau et vous avez besoin de vous souvenir de leur nom. », « Vous avez pris rendez-vous. Vous devez vous souvenir d'y aller ». Le participant devait s'imaginer dans chaque situation et avait comme instruction de prédire, sur base de ses connaissances quant à l'efficacité de sa mémoire, dans quelle mesure il serait capable de réaliser l'action décrite. L'évaluation était réalisée sur base d'une échelle allant de 0 (je ne suis jamais capable) à 4 (je suis toujours capable).

Dans une version parallèle du questionnaire, le proche du participant évaluait les capacités du participant.

Le score global d'anosognosie était calculé selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Somme (Réponse du participant}_i - \text{réponse du proche}_i)}{N}$$

Somme des scores différentiels entre les réponses du participant et celles de son proche pour chaque item du questionnaire, divisé par le nombre total d'items au questionnaire ; $i = \text{item}$, $N = \text{Nombre total d'items}$.

1.1.1.2 Jugement de personnalité

Le second questionnaire d'évaluation de la conscience de soi concernait le domaine de la personnalité. Il s'agissait du questionnaire de personnalité utilisé dans l'étude de Ruby et al. (2007).

Le questionnaire comportait 40 adjectifs décrivant des traits de personnalité, choisis parmi la liste proposée par Kirby et Gardner (1972). Le participant avait pour consigne d'évaluer en choisissant parmi 4 possibilités de réponse (pas du tout, un peu, assez bien et totalement) dans quelle mesure les adjectifs correspondaient à sa personnalité actuelle (condition S1 ; par exemple : « Actuellement je suis timide ») et passée (condition S1_avant ; par exemple : « Il y a 10 ans, j'étais paresseuse »). Dans une dernière condition, il devait prendre la perspective de son proche pour évaluer sa personnalité actuelle (condition S2 ; par exemple : « Actuellement, mon proche pense que je suis honnête »).

Une forme parallèle du questionnaire était destinée au proche du participant à qui il était demandé d'évaluer la personnalité actuelle (condition R2) et passée du participant (condition R2_avant).

A partir du design du questionnaire, les 6 scores différentiels suivants pouvaient être mesurés :

Un premier score différentiel correspondait au score d'anosognosie et était obtenu en comparant les réponses du participant pour la période actuelle et celles de son proche pour la même période (S1-R2). Plus le score différentiel était élevé, moins le participant était conscient de sa personnalité actuelle.

Un second score différentiel correspondait à l'index de changement à travers le temps, perçu selon le proche, et était obtenu en comparant les réponses du proche pour la période actuelle à celles pour la période passée (R2-R2_avant). Plus le score différentiel était élevé, plus la personnalité du participant était considérée comme ayant changé depuis les 10 dernières années.

Un troisième score différentiel correspondait à l'auto-évaluation du changement et était obtenu en comparant les réponses du participant pour la période actuelle à celles pour la période passée (S1-S1_avant). Plus le score différentiel était élevé, plus le participant reportait une modification de sa personnalité par rapport à la période passée.

Un quatrième score différentiel correspondait à la dépendance du participant pour sa personnalité passée et était obtenu en comparant les réponses du participant pour la période actuelle à celles de leur proche pour la période passée (S1-R2_avant). Un score proche de zéro indiquait que le participant se percevait lui-même ou elle-même comme son proche le ou la percevait 10 ans auparavant.

Un cinquième score différentiel correspondait à la perception du participant pour sa personnalité passée et était obtenu en comparant les réponses du participant pour la période passée à celles de leur proche pour la même période (S1_avant versus R2_avant). Un score élevé signifiait que le participant percevait sa personnalité passée différemment de ce que reportait son proche.

Un dernier score différentiel, correspondant à la capacité de prise de perspective du participant, était obtenu en comparant les réponses du participant lorsqu'il prenait le point de vue de son proche à celles que donne effectivement son proche pour la période actuelle (S2-R2). Plus le score est proche de zéro, plus le participant est capable de prendre le point de vue de son proche pour évaluer sa propre personnalité.

La formule utilisée pour calculer chaque score différentiel était la suivante :

$$\frac{\text{Somme } |\text{réponse du participant}_i - \text{réponse du proche}_i|}{\text{Etendue maximale du score au questionnaire}}$$

Somme des valeurs absolues des différences calculées entre les réponses du participant et celles de son proche pour chaque item du questionnaire, divisé par l'étendue maximale du score au questionnaire = (score différentiel maximal pour chaque item * Nombre total d'items) ;
i= item, || = valeur absolue.

1.1.1.3 Jugement de comportement

Un troisième questionnaire évaluait la conscience de soi pour le comportement. L'épreuve consistait en une version réduite du questionnaire de comportement utilisé dans l'étude de Ruby et al. (2007, 60 items).

Le questionnaire comportait 30 phrases décrivant des situations de la vie quotidienne. Les deux premiers items du questionnaire étaient les suivants : « Vous partez de chez vous en laissant les clés à l'intérieur. », « Vous cassez un verre chez des amis. ». Trois types de réaction possible accompagnaient les phrases (scandalisé/indifférent/sympathisant ; méfiant/égale/excité ; en colère/contrarié/résigné ; impressionné/fière/indifférent ; affolé/tracassé/confiant ; énervé/gêné/à l'aise). Le participant avait pour consigne de choisir parmi les trois réactions proposées celle qui correspondait le mieux à son comportement actuel (condition S1 ; par exemple : « Actuellement je serais... ») et passé (condition S1_avant ; par exemple : « Il y a 10 ans, j'aurais été...). Comme pour le questionnaire précédent, dans une dernière condition le participant devait prendre la perspective de son proche pour évaluer son propre comportement actuel (condition S2 ; par exemple : « Mon proche pense qu'actuellement je réagisrais...).

De même, une forme parallèle du questionnaire était destinée au proche du participant à qui il était demandé d'évaluer le comportement actuel et passé du participant.

A partir du design du questionnaire, les mêmes 6 scores différentiels que ceux du questionnaire de jugement de personnalité pouvaient être mesurés. seule la formule des scores différentiels changeait :

$$\frac{\text{Somme (réponse du participant}_i\text{-réponse du proche}_i\text{)}}{N}$$

Somme des différences calculées entre les réponses du participant et celles de son proche pour chaque item du questionnaire, divisé par le nombre total d'items à la tâche ; i = item, N =Nombre total d'items.

Notons que les données relatives à ce dernier questionnaire n'ont pas encore été analysées et seront envisagées dans la suite de nos projets.

1.1.2 Batterie d'épreuves neuropsychologiques

Comme présenté précédemment, les tests cognitifs inclus dans la batterie étaient destinés à évaluer les processus cognitifs supposés être impliqués dans chacun des modules du modèle de conscience cognitive (Agnew and Morris, 1998). La présentation des différentes épreuves a été ainsi organisée module par module.

1.1.2.1 Evaluation du module de la mémoire de travail/mémoire épisodique

Ce module constitue la porte d'entrée des informations issues de l'environnement et permet de rendre compte des performances actuelles de l'individu.

Une première épreuve évaluait la capacité de mémoire de travail du participant (épreuve du Reading Span) alors qu'une seconde épreuve évaluait sa capacité de mémoire épisodique (tâche d'apprentissage de paires de mots).

1.1.2.1.1 Epreuve du Reading Span

L'adaptation française du Reading Span Test de Danemen et Carpentier (1980) réalisée par Desmette, Hupet, & Van Der Linden (1995) a été incluse dans la batterie afin d'évaluer la composante en mémoire de travail du module.

La tâche était composée de séries de phrases. Les séries pouvaient contenir de 2 à 6 phrases.

Le participant avait pour instruction de lire à voix haute chaque série de phrases tout en mémorisant le dernier mot de chacune des phrases. A la fin de chaque série le participant devait rappeler les mots qui étaient à mémoriser. L'ordre dans lequel les mots étaient rappelés n'avait pas d'importance bien qu'il soit demandé aux participants de ne pas commencer par le mot qui terminait la série qu'il venait de lire. Pour chaque longueur de phrase, 3 essais étaient donnés. Les séries de phrases les plus courtes étaient d'abord présentées. La longueur de la série n'était augmentée que si le participant parvenait à récupérer les mots qui étaient à mémoriser pour deux essais au minimum sinon l'épreuve se terminait.

La performance du participant correspondait à la somme des mots correctement rappelés pour chaque série de phrase.

1.1.2.1.2 Epreuve de mémoire épisodique

La tâche de mémoire épisodique était une version réduite de celle utilisée dans l'étude de Souchay, Moulin, Clarys, Taconnat, & Isingrini (2007, 40 items) et était incluse dans la batterie afin d'évaluer la composante épisodique du module. Le design de cette tâche permettait également d'évaluer la conscience du participant quant à sa capacité en mémoire épisodique. Cet aspect de la tâche ne figurera malheureusement pas dans notre travail actuel suite à des problèmes liés à l'analyse de ces données¹⁶.

La tâche de mémoire épisodique était constituée d'une phase d'apprentissage, d'une phase de rappel indicé et d'une phase de reconnaissance. La phase d'apprentissage était constituée de 20 paires de mots. Le participant avait comme consigne de mémoriser chaque paire de mots présentée tout en sachant que dans une phase ultérieure de la tâche, le premier mot de chaque paire serait présenté et qu'il devrait retrouver le mot

¹⁶ Nous observons que le scores gamma pour les jugements FOK obtenus par le groupe de personnes âgées de contrôle est proche de zéro et se situe donc au niveau du hasard. Un second score (score de Hamman) montrait quant à lui un score supérieur à zéro. De plus, la comparaison des scores obtenus par les patients et les personnes âgées de contrôles ne montrait pas de différences significatives entre les deux groupes.

qui lui était associé lors de la phase d'apprentissage. La phase de rappel indicé était ensuite présentée et suivie d'une phase de reconnaissance. Dans la phase de reconnaissance, 20 listes de 5 mots étaient présentées au participant. Parmi chacune des listes figurait un des mots qui était à mémoriser. Le participant avait pour consigne de retrouver le mot qui était à mémoriser lors de la phase d'apprentissage ainsi que de qualifier la nature de son souvenir selon la procédure classique du remember/Know/Guess (Gardiner, 1998 ; Tulving, 1985).

Un score de rappel indicé et un score de reconnaissance était calculé à partir du nombre de réponses correctes données par le participant à chacune des étapes de l'épreuve. En ce qui concerne les réponses destinées à évaluer la nature du souvenir, le nombre de réponses correctes et incorrectes selon que le souvenir soit classifié de remember, know ou guess était également mesuré.

Afin d'évaluer les capacités métacognitives du participant pour sa mémoire épisodique une prédiction globale avant et après apprentissage était demandée avant et après la phase d'apprentissage de la tâche. Le participant devait prédire combien de mots cibles, sur les 20 paires de mots apprises, il pensait pouvoir rappeler à partir de la présentation du premier mot de chaque paire. Lors de la phase de rappel indicé, le participant devait également prédire, pour les mots non-récupérés, s'il pensait pouvoir retrouver, parmi une liste de 5 propositions, le second mot de la paire (jugement FOK). Quatre scores étaient alors calculés par rapport aux prédictions globales: un score de prédiction global avant apprentissage, qui correspondait au nombre d'items prédits avant l'apprentissage de la liste des 20 paires de mots, un score de prédiction global après apprentissage qui correspondaient au nombre d'items prédits après avoir réalisé l'apprentissage et enfin un score de précision de la prédiction avant et après apprentissage étaient calculés en comparant respectivement chaque prédiction avec la performance de rappel effective. Pour les jugements FOK, la précision du jugement était évaluée à partir du score de Goodman-Kruskal corrigé, calculé sur base des prédictions et des performances en reconnaissance.

1.1.2.2 Evaluation du module du mécanisme comparateur

Ce module du modèle fait partie du système exécutif central et à pour fonction de détecter si les performances actuelles (accessibles en mémoire de travail/mémoire épisodique) et les capacités antérieures sont cohérentes.

Dans le cadre de ce module, et sachant que l'anosognosie peut découler d'un déficit de mise à jour des informations relatives à soi-même (Agnew & Morris, 1998) et que la fonction de mise à jour peut être associée aux fonctions exécutives, un test de reconnaissance continue, évaluant cette capacité, a été introduit dans la batterie des tests cognitifs, ainsi que l'épreuve du Hayling. De plus, lorsqu'un jugement sur soi-même est requis et concerne le domaine cognitif, comportemental ou de la personnalité, les connaissances sémantiques que l'individu possède du monde et de son fonctionnement peuvent influencer ce jugement. Un test d'estimation cognitive, évaluant la capacité du participant à utiliser ses connaissances sémantiques pour inférer une réponse à une question, a donc également été proposé dans la batterie d'épreuves neuropsychologiques.

1.1.2.2.1 Tâche de reconnaissance continue

La tâche se composait d'une liste de 35 mots. Parmi ces mots, dix mots n'étaient présentés qu'une seule fois (il s'agissait des items distracteurs) alors que les 25 autres mots étaient présentés deux fois au participant (il s'agissait des items cibles).

La tâche se déroulait en trois parties d'une durée de 3 minutes chacune. Lors de la première partie de la tâche, la liste de mots était présentée une première fois au participant. Chaque mot était visible durant 2.5 secondes. Le participant avait comme consigne de détecter si c'est la première ou la seconde fois qu'il voyait le mot. Il donnait sa réponse, pendant que le mot était affiché à l'écran, en appuyant sur un des deux boutons préalablement définis. S'il donnait sa réponse après que le mot ait été présenté, elle était encore prise en compte durant les 500 msec qui suivaient. Les deux autres parties du test se déroulaient selon la même procédure. Le participant devait cependant faire comme si c'était la première fois qu'il réalisait la tâche et donc inhiber les réponses liées à la/aux passation(s) précédente(s). La même liste de mots était présentée dans les 3 parties de la tâche. Cependant, les mots cibles changeaient d'une partie à l'autre. Pour chaque partie était pris en compte le nombre de réponses correctes pour les items cibles et distracteurs.

Sur base des réponses du participant les scores suivants étaient évalués :

- une mesure « distracteurs », correspondant au nombre de détections correctes pour les items n'étant présentés qu'une seule fois.
- une mesure « cible », correspondant au nombre de détections correctes pour la première présentation des items cibles.
- une mesure « répétition », correspondant au nombre de détections correctes pour la seconde présentation des items cibles.
- une mesure des « fausses alarmes cibles », qui correspond au nombre d'erreurs pour les items présentés deux fois mais que le patient considèrerait n'avoir vu qu'une seule fois.
- une mesure des « fausses alarmes distracteurs », correspondant au nombre d'erreur pour les items présentés une seule fois mais que le patient considèrerait avoir vu deux fois.
- une mesure Total_fausse_Alarme, correspondant à l'ensemble des fausses alarmes pour les items cibles et distracteurs.
- un indice de confusion temporelle, correspondant à la différence entre les fausses alarmes pour la troisième et la première partie de la tâche. Plus le score est élevé, plus le nombre de fausses alarmes augmente d'une partie à l'autre de l'épreuve.

1.1.2.2.2 Tâche de Hayling

La tâche de Hayling (Burgess & Shallice, 1996; Andrés & Van der Linden, 2000) était destinée à évaluer les capacités du participant à inhiber une réponse sémantique prédominante.

L'épreuve se composait de deux parties. La première partie de la tâche était constituée de 15 phrases pour lesquelles le dernier mot était manquant. Le participant devait compléter la phrase par le mot manquant le plus rapidement possible. La deuxième partie de la tâche était également constituée de 15 phrases dont le dernier mot manque. Le participant devait pour cette partie compléter le plus rapidement possible la phrase par un mot autre que celui attendu. La réponse donnée ne devait pas être associée au mot attendu mais devait toutefois conserver la syntaxe de la phrase.

Le temps nécessaire pour répondre à chacune des deux parties de l'épreuve était mesuré. Un score de pénalité, pour la seconde partie de la tâche, était calculé sur base de la nature des réponses incorrectes. Le temps nécessaire pour répondre à la première partie de la tâche était soustrait à celui mesuré pour la seconde partie de la tâche.

1.1.2.2.3 Tâche d'estimation cognitive

La tâche d'estimation cognitive (Levinoff et al., 2006) était destinée à évaluer la capacité du participant à établir un jugement à partir de ses connaissances sémantiques générales.

La tâche consistait pour le participant à déduire, sur base de ses connaissances sémantiques du monde, des estimations de temps, de vitesse, de poids ou de taille. Les deux premiers items de la tâche étaient les suivants : « Selon vous, à quelle vitesse un cheval de course peut-il galoper ? », « Selon vous, quelle est la longueur moyenne de la colonne vertébrale d'un homme ? ».

La performance correspondait à un score de déviance calculé à partir des réponses données par les participants sur base de norme.

1.1.2.3 Evaluation du module de la base de connaissances personnelles

Ce module du modèle contiendrait l'ensemble des connaissances de l'individu à propos de ses propres capacités.

Ainsi il apparaît que la capacité d'accéder à des connaissances relatives à soi-même, comme par exemple se souvenir d'événements épisodiques personnellement vécus, est utile pour réaliser un jugement sur soi-même. En effet, pour s'évaluer tel qu'il est actuellement, il est utile à l'individu de pouvoir récupérer des souvenirs récents et ce, afin de juger, par exemple, sa façon de réagir dans des situations particulières. De même lorsque l'individu s'évalue par rapport au passé, il peut récupérer des souvenirs spécifiques de son passé pour s'évaluer. Ainsi, un test de mémoire autobiographique était également intégré à la batterie d'évaluation afin d'évaluer la qualité de la base de connaissances personnelles.

1.1.2.3.1 Questionnaire de mémoire épisodique autobiographique

Le questionnaire de mémoire épisodique autobiographique (Piolini, Desgranges, Benali, & Eustache, 2002) a été choisi afin d'évaluer la capacité du participant à se remémorer des informations à caractère épisodiques.

La mémoire épisodique autobiographique était évaluée pour une période de temps récente et passée qui correspondait respectivement au six mois précédant l'évaluation et à la période du pic de reviviscence (18 à 30 ans). Sur base d'un premier indice, le participant avait pour instruction de récupérer quatre souvenirs épisodiques liés à chacune de périodes évaluées. Les souvenirs devaient être d'une durée de moins d'un jour et devaient être localisés dans l'espace et dans le temps. Le participant avait comme instruction de raconter avec le plus de détails possibles les souvenirs récupérés. Selon la méthode de Levine (Levine et al., 2002), les détails étaient classés en détails internes et externes. Si le patient ne parvenait pas à récupérer un souvenir épisodique, des indices complémentaires étaient fournis (jusqu'à 4 maximum).

Un index du niveau d'épisodicité des souvenirs pour chaque période de temps était calculé en divisant le nombre de détails internes/épisodiques rapportés par rapport le nombre de détails total (internes et externes). Notons que dans cette tâche, la période de temps récente peut également être utilisée pour évaluer la composante épisodique du module mémoire de travail/mémoire épisodique.

1.1.2.4 Tâche cognitive complémentaire

Une capacité cognitive supplémentaire, impliquée dans le jugement de soi mais qui n'est associée à aucun module spécifique du modèle est susceptible d'influencer le jugement de soi. Il s'agit de la mémoire sémantique. L'évaluation de cette mémoire a été incluse dans la batterie d'épreuves cognitives.

1.1.2.4.1 Epreuve de mémoire sémantique

En ce qui concerne l'épreuve destinée à évaluer les connaissances générales sémantiques, le design de cette tâche permettait également d'évaluer la conscience du participant quant à sa capacité de mémoire sémantique. Cet aspect de la tâche n'a malheureusement pas pu être analysé dans le cadre de ce travail¹⁷. L'épreuve était une version réduite de celle utilisée dans l'étude de Souhay et al. (2007, 40 items).

¹⁷ Dans le cadre de notre protocole expérimental, l'évaluation de la capacité des patients à prédire leurs performances pour cette tâche a été intégrée en vue d'établir par la suite une comparaison directe entre les capacités de jugement Fok pour la tâche de mémoire épisodique et celle de mémoire sémantique dans la maladie d'Alzheimer. La

La tâche était constituée de deux parties. Dans la première partie 20 définitions de mots étaient présentées individuellement. Pour chaque définition, le participant devait trouver le mot qui lui correspondait. Si le participant ne trouvait pas le mot, il avait alors la possibilité de ne pas donner de réponse. Dans la seconde phase de l'épreuve, les 20 définitions, accompagnées de 5 propositions, étaient à nouveau présentées individuellement. Les participants devaient choisir parmi les 5 propositions celle qui correspondait à la définition.

Le nombre de mots récupérés et le nombre de mots reconnus étaient pris comme mesure de performance de mémoire sémantique.

Afin d'évaluer les capacités métacognitives du participant pour sa mémoire sémantique, il était demandé au participant lorsqu'il ne parvenait pas à trouver le mot qui correspondait à la définition présentée, de prédire s'il pensait pouvoir retrouver le mot si, dans une phase ultérieure de la tâche, on présentait à nouveau la définition mais cette fois accompagnée de 5 propositions de réponses (jugement FOK). La précision du jugement FOK était évaluée à partir du score de Goodman-Kruskal corrigé calculé sur base des prédictions et des performances en reconnaissance.

1.1.3 Tâches de contrôle

Une échelle d'altération cognitive (l'échelle de Mattis ; Mattis, 1976), une échelle de dépression gériatrique (GDS ; Yesavage, Brink, Rose, Lum, Huang, Adey, & Leirer, 1982), un inventaire de neuropsychiatrie (NPI ; Cummings 1994) et le test de vocabulaire Mill Hill (Raven, 1998) ont également été inclus dans le protocole expérimental.

1.1.3.1 Echelle d'altération cognitive : l'échelle de Mattis

L'échelle de Mattis (Mattis, 1976) était présentée au participant en vue à la fois d'évaluer le niveau d'altération cognitive général chez les patients et de s'assurer que les personnes âgées de contrôle n'étaient pas déficitaires au plan cognitif.

première nécessitant une analyse plus fine des données observées, nous n'avons pas encore examinés de manière précise les données concernant la tâche de mémoire sémantique.

Il s'agit d'une évaluation composée de cinq sous-échelles distinctes (à savoir : l'attention, l'initiative/préservation, la construction, la conceptualisation et la mémoire).

Un score pour chacune de ces sous-échelles a été calculé. La somme de ces scores permettait d'obtenir un score total maximum de 144. Un score total inférieur à 123 étant considéré comme déficitaire.

1.1.3.2 Echelle de dépression gériatrique

L'influence de la dépression étant connue pour avoir un impact sur les performances cognitives, une échelle de dépression a donc été introduite dans la batterie d'évaluation.

L'échelle de dépression gériatrique (GDS, 15-item version, Yesavage et al., 1982) comportait 15 items. Le participant devait choisir la réponse (oui/non) décrivant comment il se sentait la semaine précédente. La réponse était cotée 0 ou 1, selon l'item concerné.

Les scores minimum et maximum étaient respectivement de 0 et 15. Un niveau de dépression significatif commençait sur base d'un score de 6 points et sa gravité augmente parallèlement au nombre de points.

1.1.3.3 Inventaire de neuropsychiatrie

L'adaptation française de l'inventaire de neuropsychiatrie de Cummings (1994), réalisée par Robert (1996) est une échelle à 12 niveaux qui mesure les troubles du comportement pouvant être observés chez des patients souffrant de démence.

Chacun des 12 niveaux évalués est introduit par une question préalable qui permet de déterminer si un changement de comportement est observé ou non pour le niveau en question. Si aucun changement n'a été constaté, alors la question préalable du niveau suivant est abordée. Par contre, lorsqu'un changement de comportement est rapporté par le proche, s'il y a des incertitudes dans la réponse du conjoint, ou encore si la réponse du conjoint ne concorde pas avec les informations dont dispose l'expérimentateur, des questions complémentaires sont posées. Si la modification de comportement

se confirme, il est alors demandé au conjoint d'évaluer la gravité et la fréquence du comportement en cause selon les critères fixés dans le protocole de passation ainsi que la charge émotionnelle perçue par le conjoint/proche.

Pour chaque niveau, la fréquence du comportement est cotée de 1 à 4 (1=rarement, 2=quelquefois, 3=fréquemment, 4=très fréquemment) et la gravité de 0 à 3 (1=léger, 2=moyen, 3=important). Ces deux scores sont multipliés afin d'obtenir un score pour chaque symptôme. Un score total (maximum 120) est obtenu en additionnant le score des dix premiers symptômes

1.1.3.4 Le test de vocabulaire Mill-Hill

Ce test a pour objectif d'évaluer les connaissances générales du participant afin de permettre un appariement le plus correct entre le patient et son contrôle.

L'adaptation française du test de vocabulaire Mill-Hill de Raven (1998) réalisée par Deltour (1993) est présentée sous format papier-crayon composé de trente-trois mots, imprimés en majuscules, et de complexité croissante, chacun accompagné de 6 autres mots, imprimés en minuscules. La tâche du participant est de déterminer et d'indiquer parmi les 6 mots en minuscules celui qui est le meilleur synonyme du mot en majuscule.

Le score utilisé est le nombre total de réponses correctes (maximum de 33 points). Un point est accordé par bonne réponse.

1.1.4 Echelle de contrôle pour le proche des patients

Afin d'étudier la conscience du participant dans le domaine de la mémoire, du comportement et de la personnalité, nous avons eu recours à la méthode des questionnaires. Un proche du participant est donc invité à participer à l'étude afin d'obtenir des mesures contrôles. Toutefois, dans le contexte de pathologies tels que les démences, il a été postulé que les réponses que donne un proche peuvent être influencées par le poids que ressent le proche par rapport à la prise en charge du patient. Afin d'évaluer cette composante, il a été demandé aux proches des patients de remplir un questionnaire de prise en charge. Il s'agissait du questionnaire de fardeau de

Zarit (1993) qui évalue la charge de soins matériels et affectifs ressentis par l'aidant principal du patient.

Ce questionnaire comporte 22 items qui reflètent comment des personnes peuvent parfois se sentir lorsqu'elles prennent soin d'une autre personne. Pour chaque item, le proche choisit parmi les 5 réponses proposées (jamais, rarement, quelquefois, assez, souvent, presque toujours) celle qui correspond le mieux à la fréquence avec laquelle il lui arrive de se sentir tel que l'item l'indique.

Les réponses jamais, rarement, quelquefois, assez souvent et presque toujours sont respectivement cotées 0, 1, 2, 3, 4. Le score total peut varier de 0 à 88 avec un excès de charge de soin ressentie dès lors que le score est supérieur ou égal à 21. Plus précisément, un score inférieur à 20 correspond à un "fardeau" léger ; un score compris entre 21 et 40 à un "fardeau" léger à modéré ; un score compris entre 41 et 60 à un "fardeau" modéré à sévère et enfin un score entre 61 et 88 à un "fardeau" sévère.

1.1.5 Examens de neuroimagerie

Afin d'explorer le substrat neuronal de la conscience de soi, un examen du métabolisme cérébral au repos en tomographie à émission de positrons (18)fluorodéoxyglucose ainsi qu'un examen cérébral fonctionnel et structurel réalisé par résonance magnétique ont été inclus dans le protocole expérimental.

1.2 Présentation du protocole expérimental

La batterie des tests était présentée en deux séances d'une durée d'environ 2h15 chacune. Les épreuves ont été réparties de sorte à ce que les tâches nécessitant les ressources cognitives les plus importantes soient présentées en début de séance. Chacune des deux séances se clôturaient par un examen d'imagerie cérébrale. Pendant l'examen d'imagerie cérébrale le proche du participant répondait à son tour aux différents questionnaires pour lesquels sa participation était demandée.

La procédure de passation du protocole pour les participants et leur proche était la suivante :

-Première séance avec le participant :

- Epreuve du Reading Span (20 minutes)
- Epreuve de mémoire épisodique (30 minutes)
- Epreuve de mémoire sémantique (20 minutes)
- Tâche de Hayling (10 minutes)
- Jugement de personnalité (20 minutes)
- Jugement de capacités de mémoire (20 minutes)
- Echelle de dépression gériatrique (10 minutes)
- Examen Pet-scan (60 minutes)

-Deuxième séance avec le participant :

- 1) Tâche de reconnaissance continue (20 minutes)
- 2) Tâche d'estimation cognitive (10 minutes)
- 3) Questionnaire de mémoire épisodique autobiographique (40 minutes)
- 4) Echelle de Mattis (10 minutes)
- 5) Jugement de comportement (30 minutes)
- 6) Le test de vocabulaire Mill-Hill (10 minutes)
- 7) Examen de résonance magnétique structurel et fonctionnel (20 minutes)

- Séance avec le proche:

- 3) Jugement de personnalité (15 minutes)
- 4) Jugement de comportement (20 minutes)
- 5) Jugement de capacités de mémoire (15 minutes)
- 6) Questionnaire de fardeau (5 minutes)
- 7) Inventaire de neuropsychiatrie (10 minutes)

2. PARTICIPANTS

Le protocole expérimental a été présenté à un groupe de patients à un stade prédéméntiel d'une maladie d'Alzheimer probable (patients présentant des déficits cognitifs moyens évoluant en maladie d'Alzheimer probable, patients MCI-AD), un groupe de patients avec une maladie d'Alzheimer probable ainsi qu'à un groupe de personnes âgées de contrôle. La description de chacun de ses groupes est présentée dans la suite de cette section.

Notons que le consentement éclairé de tous les participants, en accord avec la déclaration d'Helsinki, ainsi que celui des proches étaient préalablement obtenus.

2.1 Critères diagnostiques des patients

Les patients MCI-AD et Alzheimer probable étaient recrutés au centre de la mémoire du centre hospitalier universitaire de Liège. Le diagnostic pour les deux groupes de patients était basé à la fois sur un entretien avec le patient et un de leur proches, sur des examens neuropsychologiques et sur des données de laboratoire et de neuroimagerie.

Les patients MCI-AD rencontraient les critères de Petersen (Petersen et al., 2001) et évoluaient en malade d'Alzheimer probable après un suivi de 24 mois.

Les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer probable rencontraient quant à eux les critères du NINCDS-ADRDA pour une maladie d'Alzheimer probable (McKhann et al., 1984).

2.2 Critères d'inclusion à l'étude des personnes âgées de contrôle

Pour participer à l'étude, les personnes âgées saines ne devaient pas être sous l'emprise de médicaments pouvant altérer leurs performances de mémoire. Elles ne devaient pas non plus avoir de passé médical (dépression, trouble de mémoire, histoire psychiatrique, etc.). Afin de réaliser les différents examens de neuroimagerie du protocole, les personnes âgées devaient répondre aux différents critères de compatibilités relatifs à ces examens.

Dans la mesure du possible les personnes âgées ont été appariées aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer probable selon l'âge, le sexe et le niveau d'étude.

2.3 Description clinique des différents groupes

La description clinique des deux groupes de patients ainsi que celle du groupe de personnes âgées de contrôle est résumée dans la table 3. Cette table présente pour chacun des groupes les informations suivantes : l'âge moyen de participants, la répartition des genres, le niveau moyen d'éducation

des participants (représenté par le nombre d'années d'étude), le score à l'échelle de Mattis et à l'échelle de dépression gériatrique (GDS).

	Patients MCI-AD	Patients Alzheimer	Personnes âgées de contrôle
Nombre	17	45	29
Age	75.00 (5.21)	77.89 (6.66)	72.93 (6.95)
Sexe	13h /4 f	11 h et 34 f	9h/ 20f
Niveau d'éducation	13.18 (3.08)	9.98 (3.10)	12.27 (3.11)
Score à la l'échelle de Mattis	124.18 (8.17)	118.00 (11.30)	137.83 (5.96)
Score à la l'échelle de dépression gériatrique	2.50 (2.06)	3.29 (2.35)	2.86 (1.27)

Table 3. Description clinique des participants

2.4 Données acquises pour l'ensemble du protocole

Bien que le protocole complet ait été administré à chaque participant, des données concernant les épreuves de la batterie manquent pour certains d'entre eux. Une des raisons invoquées est la complexité des tâches administrées. Ainsi il s'est avéré que certains participants ne parvenaient pas à réaliser la tâche parce qu'ils n'en comprenaient pas les consignes. Dans d'autres situations, les participants semblaient comprendre la consigne mais ne parvenaient pas à réaliser la tâche. La table 4 résume le nombre de participants de chacun des trois groupes qui ont pu réaliser chacune des tâches.

Epreuves	Patients MCI-AD (N=17)	Patients Alzheimer (N=45)	Personnes âgées de contrôle (N=29)
Evaluation de la conscience de soi			
Jugement de personnalité	17	43 / 2	27 / 2
Jugement de capacités de mémoire	17	43 / 2	28 / 1
Jugement de comportement	17	39 / 6	28 / 1
Batterie d'épreuves neuropsychologiques			
Epreuve du Reading Span	17	44 / 1	27 / 2
Epreuve de mémoire épisodique	17	41 / 4	29 / 0
Epreuve de mémoire sémantique	17	39 / 6	29 / 0
Tâche de Hayling	17	44 / 1	29 / 0
Tâche de reconnaissance continue	15/2	37 / 8	27 / 2
Tâche d'estimation cognitive	17	45 / 0	29 / 0
Questionnaire de mémoire épisodique autobiographique	16/1	41 / 4	29 / 0
N Participants Total			
	15	28	23
Examens neurologiques			
Examen Pet-scan	17	45	28 / 1
Examen de résonance magnétique structurel	17 / 3	35 / 10	25 / 4

Table 4 : Résumé du nombre de participants dans chaque groupes ayant réalisés les différentes du protocole de recherche.

Parmi les 45 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer probable, seuls 28 sont parvenus à réaliser l'ensemble du protocole expérimental alors que 15 des 17 patients MCI-AD ont répondu à l'ensemble des épreuves. A l'exception de deux tâches, toutes les personnes âgées de contrôle sont parvenues à réaliser l'ensemble des épreuves de la batterie neuropsychologique.

A l'exception d'une personne âgée de contrôle, tout les participants du protocole ont pu bénéficier de l'examen par PET-scanner. Par contre, en ce qui concerne l'examen d'imagerie par résonance magnétique, tous les patients n'ont pas été en mesure de le réaliser. Deux raisons principales peuvent être invoquées : soit parce qu'ils ne répondaient pas aux critères de compatibilité IRM, soit parce qu'il s'est avéré impossible de les installer dans l'IRM de manière à acquérir des données de qualité suffisante pour les analyses ultérieures.

3. ANALYSE DE RÉGRESSION

Pour rappel, l'objectif de cette étude était d'explorer quels sont les processus cognitifs testés (représentant les différents modules du modèle) qui expliquent le mieux une anosognosie pour les troubles de mémoire et de la personnalité actuelle. Sur base de ces résultats, nous voulions également déterminer si des déficits localisés dans des modules différents du modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) expliquaient les différents types d'anosognosie ou si des déficits pour des modules similaires pouvaient être impliqués dans le deux types d'anosognosie. Les analyses de régression sont parfaitement adaptées à ce type de question. Le point suivant présente brièvement les notions essentielles des analyses de régression.

3.1 Notion de régression

3.1.1 Définition

L'analyse de régression consiste en une technique d'analyse statistique permettant de décrire et d'expliquer le comportement d'une variable (expliquée, dépendante ou critère) grâce à une ou plusieurs autres variables (explicatives ou indépendantes ou prédicteurs).

Ce type d'analyse se distingue d'une analyse de corrélation par le fait que la corrélation permet uniquement d'estimer le degré de relation entre une variable indépendante et une ou plusieurs variable(s) dépendante(s), alors que la régression permet de réaliser des prédictions en estimant comment la variable dépendante évolue en moyenne lorsque la ou les variable(s) indépendante(s) augmente(nt) d'une unité.

3.1.2 Equations de régression linéaire simple et multiple

L'analyse de régression dans sa forme la plus simple (régression linéaire simple) peut être traduite sous la forme d'une équation de régression représentée selon la formule mathématique suivante et dont les paramètres sont définis en fonction des caractéristiques statistiques (moyennes, écarts-types, et coefficient de corrélation) des deux variables considérées:

$$\hat{Y} = a + bX$$

\hat{Y} = la valeur prédite de Y.
 a = l'ordonnée à l'origine.
 b = la pente de la droite de régression.
 X = la valeur du prédicteur.

Il existe une forme plus complexe d'analyse de régression (régression linéaire multiple) qui consiste à prédire le score d'une variable dépendante à partir d'une combinaison de plusieurs prédicteurs. Ce type d'analyse offre l'avantage de pouvoir tester des modèles explicatifs complexes et se traduit par l'équation mathématique suivante :

$$\hat{Y} = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_pX_p$$

\hat{Y} = la valeur prédite de Y
 a = l'ordonnée à l'origine
 b = la pente de la droite de régression
 X = la valeur du prédicteur

Notons que l'analyse de régression peut aussi être représentée graphiquement. Dans le cas d'une analyse de régression simple, un graphique en deux dimensions présente le prédicteur sur l'axe horizontal (abscisse) et la variable dépendante sur l'axe vertical (ordonnée). La représentation graphique

des analyses de régression multiple est multidimensionnelle et compte une dimension par prédicteur inclus dans l'analyse.

En pratique, l'analyse consiste à déterminer la droite de régression qui minimise les erreurs de prédiction. La droite est caractérisée par une ordonnée à l'origine (a) et une pente (b). L'ordonnée à l'origine correspond à la valeur de \hat{Y} lorsque X vaut 0. La pente de la droite de régression est la variation de l'ordonnée \hat{Y} lorsqu'on se déplace vers la droite d'une unité sur l'axe des abscisses X . Elle est influencée par la corrélation (b augmente en fonction des corrélations) et par les écart-types (b augmente lorsque l'écart type de la variable dépendante augmente et aussi lorsque l'écart type du prédicteur diminue). Si la pente de la droite est égale à zéro alors il n'y a pas de relation entre les deux variables. Notons que pour les analyses de régression multiple, on cherche l'équation du plan qui s'ajuste la mieux aux données. Dans ce cas, la pente de la droite de régression correspond à la variation de \hat{Y} associée à un changement d'une unité au niveau du prédicteur, si tous les autres prédicteurs restent constants.

3.1.3 Statistiques

La statistique de régression linéaire simple permet d'obtenir les indices suivants:

- Un coefficient de détermination (R^2) qui représente le pourcentage de la variabilité de Y qui est expliquée par la variabilité de X . Elle est interprétée comme la réduction proportionnelle de l'erreur de prédiction et permet de mesurer l'importance de la relation entre X et Y .
- Un coefficient de détermination ajusté (R^2 ajusté) qui correspond à une meilleure estimation du R^2 dans la population (il s'agit d'une correction du R^2 qui tient compte du nombre d'observations et du nombre de prédicteurs inclus dans la régression).
- Le modèle complet, qui permet de tester si le modèle peut-être généralisé à la population.

La statistique de régression linéaire multiple permet quant à elle d'obtenir les indices suivants :

- Un coefficient de détermination multiple (Multiple R^2), qui représente le pourcentage de la variabilité de Y qui est expliquée par l'ensemble des prédicteurs. Elle est interprétée comme la réduction

proportionnelle de l'erreur de prédiction et permet de mesurer l'importance de la relation entre les prédictors et Y.

- Un coefficient de détermination multiple ajusté (R^2 ajusté), qui correspond à une meilleure estimation du R^2 dans la population.
- Le modèle complet, qui permet de tester si le modèle peut-être généralisé à la population.
- Un coefficient de corrélation multiple, qui correspond à la corrélation entre les scores Y et score \hat{Y} . Plus la corrélation est proche de 1 et meilleure est le modèle.

Un modèle est considéré comme statistiquement significatif lorsque le R^2 est significativement supérieur à zéro dans la population, suggérant ainsi que le modèle explique une partie de la variable dépendante. Dans la régression linéaire multiple, lorsque le modèle global est significatif, les différents prédictors sont passés en revue afin de comprendre comment les prédictors expliquent la variable dépendante. Pour ce faire, on examine les coefficients de régression et les corrélations de chaque prédictor. Un prédictor sera significatif si sa pente de régression et son coefficient de corrélation partielle sont significativement différents de zéro.

Plusieurs conditions d'application contraignent l'utilisation des analyses de régression simple et multiple, à savoir :

- La normalité des vecteurs ; les analyses de régression supposent que pour toutes combinaisons de prédictor, les différentes valeurs de la variable dépendante dans la population sont normalement distribuées.
- L'homogénéité des variances dans les vecteurs ; les analyses de régression supposent que pour toutes combinaisons de prédictor, la dispersion des scores de la variable dépendante, autour de sa moyenne, est de même importance.
- La linéarité ; les analyses de régressions supposent que dans la population, la moyenne de la variable dépendante varie linéairement avec les changements des prédictors.
- La présence d'outliers (valeurs extrêmes), les analyses de régression supposent que les données ne présentent pas de valeurs extrêmes.
- La multicolinéarité ; les analyses de régression supposent que toutes les observations sont indépendantes et donc qu'elles n'ont pas d'effet l'une sur l'autre.

3.1.4 Choix des prédicteurs

Le choix des prédicteurs qui seront introduits dans l'analyse de régression peut être décidé sur base d'hypothèses issues de la littérature. L'analyse consiste alors en une statistique confirmatoire d'un modèle prédéfini. Une autre méthode de sélection des prédicteurs consiste à sélectionner parmi un grand nombre de variables indépendantes celles qui expliquent le mieux la variable dépendante. L'analyse consiste alors en une analyse exploratoire qui cherche à identifier le modèle le plus simple contenant le moins de variables indépendantes possibles.

L'analyse exploratoire peut être conduite à partir de différentes techniques d'analyse. On retrouve les techniques stepwise ou pas à pas ainsi que la recherche exhaustive.

Les techniques stepwise ou pas à pas consistent à introduire séquentiellement les prédicteurs selon un ordre déterminé jusqu'à atteindre un critère d'arrêt. Les prédicteurs peuvent être introduits un à un dans l'analyse de régression, il s'agit alors de la méthode d'inclusion ascendante (méthode forward). Le prédicteur qui apporte le plus à la régression est introduit à chaque nouvelle étape de l'analyse sur base d'un seuil statistique prédéterminé. Si la valeur statistique du prédicteur est inférieure au seuil alors le prédicteur ne sera pas introduit dans l'analyse. Une fois le prédicteur introduit, il n'est plus réévalué à l'étape suivante de l'analyse. Une autre méthode (méthode backward) consiste à introduire tous les prédicteurs dans l'analyse et ensuite, à chaque étape de l'analyse, à supprimer de la régression sur base d'un critère prédéfini le prédicteur qui apporte le moins à l'analyse. L'analyse se termine une fois que plus aucun prédicteur, selon le critère d'arrêt fixé, ne peut être exclu de la régression.

La technique de recherche exhaustive consiste à tester toutes les combinaisons possibles de prédicteurs. La régression sélectionnée est celle qui conserve les meilleures caractéristiques.

Quel que soit l'objectif de l'analyse de régression visée, il faut rester attentif au fait que plus on veut tester un nombre important de facteurs, plus la taille de l'échantillon testé doit également être importante. Bien qu'il n'existe pas de règle bien définie, la proportion d'un prédicteur pour 10 observations est généralement admise.

3.1.5 Limitation des analyses de régression

Quatre limitations, dont il faut être conscient, ont été attribuées aux analyses de régression. Premièrement, il faut garder à l'esprit qu'il est toujours possible que les prédictors introduits dans l'analyse ne soient pas en réalité les bons prédictors. Autrement dit, les analyses statistiques sont exécutées sans qu'aucune garantie par rapport à la validité du choix des prédictors introduits dans la régression ne puisse être donnée. Ainsi quels que soient les résultats obtenus, il n'est jamais exclu que d'autres prédictors aient été plus appropriés pour expliquer la variable dépendante de l'équation de régression éprouvée. Deuxièmement, il n'existe pas de critère unanimement reconnu pour définir ce qu'est une meilleure régression. Ensuite, la meilleure régression identifiée pour l'échantillon n'est pas nécessairement la meilleure pour la population. Et enfin, les modèles issus des techniques exploratoires nécessitent une confirmation par des études complémentaires.

3.2 Réalisation des analyses de régression

3.2.1 Sélection de la méthode

L'objectif de notre étude était d'éprouver le modèle théorique de conscience de soi. Dans ce contexte, différentes mesures de conscience ont été évaluées au cours du protocole expérimental dont un questionnaire de mémoire, de personnalité et de comportement ainsi qu'une épreuve de métacognition pour la mémoire épisodique et sémantique.

Seuls les questionnaires de jugement de soi pour la mémoire et pour la personnalité ont été utilisés dans cette étude. Le score d'anosognosie pour ces deux tâches était déterminé comme variable dépendante au sein de leur analyse de régression respective. En plus des difficultés qui vont être exposées dans la suite de cette section, différentes raisons ne nous ont pas permis d'intégrer à l'étude les trois autres épreuves de conscience de soi. En ce qui concerne le questionnaire de comportement, alors que les autres questionnaires sont basés sur des normes (comme par exemple les normes de Kirby & Gardner (1972) pour le questionnaire de personnalité et sur la validité du questionnaire de la MARS pour le questionnaire de mémoire), le questionnaire de comportement reste plus exploratoire que les autres épreuves. L'analyse des données de ce questionnaire fera donc l'objet d'une

analyse future. Concernant les épreuves de métacognition pour la mémoire épisodique et sémantique, les résultats obtenus présentent des particularités liées au délai de réponse auxquelles il est indispensable de répondre avant d'envisager de les exploiter ultérieurement.

Bien que nous nous soyons basés sur un modèle théorique et que les épreuves cognitives incluses dans la batterie évaluaient les différents processus cognitifs censés refléter les modules du modèle, nous n'avons pas d'hypothèses précises nous permettant d'établir un modèle spécifique à tester au moyen d'analyses de régression confirmatoires. Dans ce contexte, nous avons choisi de recourir à des analyses de régression exploratoires pour tester notre modèle théorique.

Dans cette étude nous voulions comprendre les processus cognitifs spécifiquement liés à l'anosognosie. Par conséquent, seules les données des patients Alzheimer ont été incluses dans les analyses de régression.

3.2.2 Vérification de données « outliers »

Afin d'éviter que nos résultats ne soient biaisés par un ou plusieurs patients ayant des réponses extrêmes à une ou plusieurs épreuve(s), nous avons vérifié qu'il ne subsistait pas de données « outliers » dans nos mesures. Aucun patient parmi les 28 n'a été exclu sur cette base.

3.2.3 Sélection des prédicteurs

Les analyses de régression impliquent d'avoir des mesures pour tout les prédicteurs introduits dans l'analyse. Bien que notre protocole ait été mené auprès d'un large échantillon de patients Alzheimer, seuls 28 patients sur les 45 qui ont participé sont parvenus à compléter l'ensemble du protocole (voir la section 2.4 de ce chapitre). Si la règle d'un prédicteur pour 10 observations est appliquée, cela nous donne l'opportunité d'introduire uniquement 2 prédicteurs dans les analyses. Il apparaît donc que le nombre de prédicteurs que nous pouvons introduire dans nos analyses doit être réduit au strict minimum.

Les épreuves intégrées dans notre protocole de recherche peuvent être considérées comme multidéterminées. Dans ce contexte, nous avons exploré la possibilité de regrouper nos mesures cognitives en plusieurs

facteurs par l'intermédiaire d'une analyse factorielle. A partir des mesures suivantes, plusieurs analyses factorielles ont été réalisées afin de mettre à jour les facteurs les plus pertinents :

- Nombre de réponses correctes pour l'épreuve de Reading Span.
- Nombre de réponses correctes en rappel indicé pour l'épreuve de mémoire épisodique.
- Nombre de réponses correctes en reconnaissance pour l'épreuve de mémoire épisodique.
- Nombre de réponses correctes en reconnaissance associée à une réponse « remember » pour l'épreuve de mémoire épisodique.
- Nombre de réponses correctes en reconnaissance associée à une réponse de familiarité pour l'épreuve de mémoire épisodique.
- Nombre de réponses correctes à la première partie de l'épreuve de mémoire sémantique.
- Nombre de réponses correctes en reconnaissance pour l'épreuve de mémoire sémantique.
- Score de pénalité à l'épreuve du Hayling.
- Indice de confusion temporelle au test de reconnaissance continue.
- Nombre de réponses correctes – les fausses alarmes pour le premier run de la tâche de reconnaissance continue.
- Score de déviation à l'épreuve d'estimation cognitive.
- Score de rappel pour la période récente au questionnaire de mémoire autobiographique.
- Score de rappel pour la période passée au questionnaire de mémoire autobiographique.
- Nombre de détails internes/nombre total de détails pour la période récente au questionnaire de mémoire autobiographique.
- Nombre de détails internes/nombre total de détails pour la période passée au questionnaire de mémoire autobiographique.

Cette technique n'a pas été fructueuse. Les résultats obtenus avec les différentes analyses factorielles effectuées sont incohérents. Ainsi les mesures qui se regroupaient au sein d'un même facteur n'étaient pas interprétables. Par exemple au sein de certains facteurs, des mesures supposant l'implication de processus trop différents étaient regroupées. Dans d'autres cas, les mesures incluses dans le facteur faisaient appel à des processus dont on pouvait envisager qu'ils soient regroupés en un seul facteur mais dont le sens des corrélations n'était pas interprétable les uns avec les autres.

Les prédicteurs inclus dans les analyses ont finalement été déterminés sur base d'hypothèses à priori relatives à leur implication dans le modèle théorique que nous testons. Nous avons ainsi réduit les prédicteurs au nombre minimal de mesures qui étaient les plus pertinentes pour le modèle. Les 8 prédicteurs potentiels sélectionnés étaient les suivants :

Prédicteur 1 : Nombre de réponses correctes pour l'épreuve de Reading Span (mémoire de travail).

Prédicteur 2 : Nombre de réponses correctes en reconnaissance pour l'épreuve de mémoire épisodique.

Prédicteur 3 : Nombre de réponses correctes en reconnaissance pour l'épreuve de mémoire sémantique.

Prédicteur 4 : Score de pénalité à l'épreuve du Hayling (fonction exécutive, inhibition d'un concept inadéquat).

Prédicteur 5 : Indice de confusion temporelle au test de reconnaissance continue (fonction exécutive, difficulté de mise à jour).

Prédicteur 6 : Score de déviation à l'épreuve d'estimation cognitive (connaissances sémantiques générales).

Prédicteur 7 : Score de rappel pour la période récente au questionnaire de mémoire autobiographique.

Prédicteur 8 : Score de rappel pour la période passée au questionnaire de mémoire autobiographique.

Une autre possibilité envisagée était de remplacer les prédicteurs 7 et 8 par les deux prédicteurs suivants :

Prédicteur 9 : Nombre de détails internes/nombre total de détails pour la période récente au questionnaire de mémoire autobiographique.

Prédicteur 10 : Nombre de détails internes/nombre total de détails pour la période passée au questionnaire de mémoire autobiographique.

3.2.4 Normalité des variables

Les analyses de régression supposant la normalité des variables, nous avons testé l'hypothèse de distribution normale des données au sein des prédicteurs potentiels avec le test de normalité de Shapiro-Wilk. Malheureusement une large partie de nos mesures rejettent l'hypothèse de normalité. La statistique de Shapiro-Wilk conduit à rejeter l'hypothèse nulle de normalité de la distribution des données.

Afin de remédier à ce problème, des méthodes statistiques destinées à rendre les distributions normales existent. On trouve notamment parmi ces méthodes le calcul du logarithme 10, de la racine carrée et de la réciproque. Ces trois méthodes ont été appliquées à nos données afin de les normaliser au mieux.

Aucune de nos mesures n'a cependant pu bénéficier de manière significative de ces différents essais de normalisation. Tout en étant conscient du fait que le non-respect du postulat de normalité peut induire des erreurs dans les analyses de régression, les scores bruts des prédicteurs ont malgré tout été utilisés.

3.2.5 Analyses et interprétations des résultats statistiques

Plusieurs analyses de régression exploratoires ont été réalisées pour tenter de comprendre respectivement l'anosognosie pour la mémoire et pour la personnalité. Voici quelques exemples des différentes tentatives qui ont été menées dans le cadre de l'anosognosie pour la mémoire.

Exemple 1 :

Variable dépendante : score d'anosognosie pour le questionnaire de mémoire

Prédicteurs : 1 jusqu'à 8.

Analyses de régression selon la méthode inclusion ascendante :

Coefficient de détermination multiple (Multiple R^2) = 0.25

Coefficient de détermination multiple ajusté (R^2 ajusté) = 0.16

Test F de Snedecor (F) = 2.7 ($p > 0.5$).

Ces résultats nous amènent à accepter l'hypothèse nulle suggérant que les explicateurs n'ont pas d'effets significatifs sur la variable dépendante éprouvée.

Les mêmes résultats sont obtenus à partir de la méthode d'exclusion descendante.

Exemple 2 :

Variable dépendante : score d'anosognosie pour le questionnaire de mémoire.

Prédicteurs : 1 jusqu'à 6 et 9 et 10

Analyses de régression selon la méthode inclusion ascendante

Coefficient de détermination multiple (Multiple R^2)= 0.25

Coefficient de détermination multiple ajusté (R^2 ajusté) =0.16

Test F de Snedecor (F) = 2.6 ($p>0.5$).

Ces résultats nous amènent à accepter l'hypothèse nulle suggérant que les explicateurs n'ont pas d'effets significatifs sur la variable dépendante éprouvée.

Les mêmes résultats sont obtenus à partir de la méthode d'exclusion descendante.

Aucunes de ces analyses ne donnant de résultats significatifs, nous avons essayé de réduire le nombre de prédicteurs inclus dans l'analyse de régression. Par exemple nous avons introduit un seul score de mémoire autobiographique en calculant la moyenne des deux scores pour les prédicteurs 7 et 8 et dans une autre analyse pour les prédicteurs 9 et 10. Ces analyses n'ont pas abouti à des résultats plus concluant que les précédents.

Afin de mieux comprendre le manque de résultats obtenus lors des analyses de régression multiple, nous avons réalisé des analyses de régression simple entre chacun des prédicteurs et les deux variables dépendantes testées. Ces analyses montrent que considérés individuellement, les prédicteurs n'avaient pas d'effet sur les variables dépendantes éprouvées.

Exemple 3 :

Variable dépendante : score d'anosognosie pour le questionnaire de mémoire
Prédicteurs : 1 jusqu'à 8

Analyses de régression selon la méthode inclusion ascendante

Prédicteur 1 : $R^2 = 0.14$, R^2 ajusté = 0.0011, $F = 4.40$, $p < 0.05$

Prédicteur 2 : $R^2 = 0.009$, R^2 ajusté = -0.02, $F = 0.23$, $p > 0.05$

Prédicteur 3 : $R^2 = 0.06$, R^2 ajusté = 0.02, $F = 1.66$, $p > 0.05$

Prédicteur 4 : $R^2 = 0.09$, R^2 ajusté = 0.05, $F = 2.6$, $p > 0.05$

Prédicteur 5 : $R^2 = 0.001$, R^2 ajusté = -0.03, $F = 0.02$, $p > 0.05$

Prédicteur 6 : $R^2 = 0.11$, R^2 ajusté = 0.08, $F = 3.36$, $p > 0.05$

Prédicteur 7 : $R^2 = 0.03$, R^2 ajusté = -0.003, $F = 0.89$, $p > 0.05$

Prédicteur 8 : $R^2 = 0.08$, R^2 ajusté = 0.04, $F = 2.3$, $p > 0.05$

Prédicteur 9 : $R^2 = 0.06$, R^2 ajusté = 0.02, $F = 1.69$, $p > 0.05$

Prédicteur 10 : $R^2 = 0.000$, R^2 ajusté = -0.03, $F = 0.003$, $p > 0.05$

A l'exception du prédicteur 1, ces résultats nous amènent à accepter l'hypothèse nulle suggérant que chacun des prédicteurs individuellement n'a pas d'effets significatifs sur la variable dépendante éprouvée.

Différentes explications peuvent être données pour expliquer l'échec de ces tentatives.

Premièrement, le nombre de sujets que nous étions capables d'intégrer dans les analyses de régression si complexe semble avoir été trop faible.

Une seconde explication serait que les épreuves incluses dans le protocole sont multi-déterminées. Nos prédicteurs ne constituent peut-être pas les meilleurs prédicteurs qui auraient pu être utilisés afin d'éprouver le modèle. Le choix des épreuves dans notre protocole expérimental apparaît cependant justifié. Les tests cognitifs ont été sélectionnés afin d'évaluer au mieux les processus cognitifs associés à chaque module du modèle. Dans ce contexte, nous pensons que les processus impliqués dans les différents modules du modèle étaient complexes et que des tâches simples, comme par exemple, une tâche d'empan de chiffre, risquaient de sous-estimer les processus requis par le module correspondant.

L'absence de normalité de certaines de nos données peut aussi être responsable de l'absence de résultats. Nous avons toutefois essayé de remédier à ce problème sans succès.

Finalement, l'absence de résultats est peut-être simplement due au fait que d'autres composantes, ne figurant pas dans le modèle de conscience cognitive et n'ayant pas été évaluées dans notre batterie de tests, soient aussi responsables totalement ou en partie de l'anosognosie

Chapitre 9

Etude 3 :

L'implication du cortex postérieur médial dans l'anosognosie pour la détérioration de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer

Dorothée Feyers¹, Christine Bastin, PhD¹, Fabienne Collette, PhD^{1,2,3}, Christian Lemaire¹, Jean-François Vanbellinghen⁴, Mohamed Ali Bahri, PhD¹, Eric Salmon, MD, PhD¹. Posteromedial cortex and anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease. Submitted in Archives of General Psychiatry.

¹ Cyclotron Research Center, University of Liège, Belgium.

² Center for Cognitive and Behavioral Neuroscience, University of Liège, Belgium.

³ National Fund for Scientific Research – FNRS, Belgium.

⁴ Human Genetics Department, University Hospital of Liège, Belgium.

ETUDE 3**1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE****1.1 Version française du résumé**

La méconnaissance des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour leurs détériorations cognitives est largement discutée dans la littérature. Cependant aucun consensus n'existe à ce jour quant aux processus impliqués dans cette anosognosie. Seul le modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) révisé par Morris et Hannesdottir (2004) a été proposé afin d'expliquer l'anosognosie de la cognition dans la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, nous avons voulu explorer si des déficits cognitifs spécifiques ainsi que des détériorations cérébrales métaboliques étaient associées à l'anosognosie de la détérioration de la mémoire chez les patients Alzheimer.

Un protocole de recherche incluant une échelle de conscience de la mémoire (Clare et al., 2002), une batterie d'épreuves cognitives évaluant les différents processus cognitifs associés aux modules du modèle de conscience cognitive et un examen du métabolisme cérébral au repos en tomographie à émission de positrons (18)fluorodéoxyglucose a été administré aux participants de l'étude dans cette optique.

L'étude comprenait 13 patients avec des détériorations cognitives moyennes qui évoluaient en une maladie d'Alzheimer probable, 36 patients diagnostiqués comme Alzheimer probables et 26 personnes âgées contrôles. Chaque participant était accompagné par un proche. Sur base d'un seuil d'anosognosie, déterminé à partir des données des personnes âgées saines, les patients ont été répartis en deux groupes selon leurs niveaux de conscience pour leurs capacités de mémoire.

Des analyses de comparaison de groupes ont été réalisées afin de déterminer si d'une part des dysfonctionnements aux niveaux des modules du modèle, évalué par l'intermédiaire des épreuves cognitive et d'autre part l'activité cérébrale au repos mesurée avec le FDG-Pet pouvait rendre compte ou non de la présence d'anosognosie dans les différents groupes de patients.

Les analyses du métabolisme cérébral au repos ont mis en évidence l'importance du cortex postérieur médial dans l'anosognosie pour les habilités de mémoire dans la maladie d'Alzheimer. Le manque de différenciation par rapport aux tests cognitifs, évaluant les modules du modèle, entre les groupes de patients ne supporte ni l'hypothèse exécutive, ni l'hypothèse de mémoire proposée par le modèle pour expliquer l'anosognosie. Nous postulons que, dans notre population de patients, l'anosognosie des détériorations de la mémoire sont reliées soit à des déficits de haut niveau localisés au sein du système de conscience métacognitive, soit à un dysfonctionnement au niveau de la connexion entre le module du comparateur et du système de conscience métacognitive.

1.2 Version anglaise du résumé

Context. Anosognosia for cognitive impairment is well recognized in Alzheimer's Disease (AD), but there is currently no consensus regarding the processes involved in this lack of awareness.

Objective. To determine whether specific cognitive deficits and impaired resting metabolism in specific brain areas are associated with anosognosia for memory impairment in AD, using the Memory Awareness Rating Scale (MARS) and the Cognitive Awareness Model (CAM).

Design. AD patients were classified in two groups according to their level of consciousness of their memory abilities, evaluated with a questionnaire (MARS). Dysfunction of CAM modules was evaluated using cognitive performance and resting cerebral activity measured with FDG-PET.

Setting. Medical unit in a research center.

Participants. Thirteen patients with mild cognitive impairment who later evolved to probable AD (MCI-AD), 36 probable AD patients and 26 elderly controls, each accompanied by their relatives.

Main Outcome Measures. An anosognosia threshold was determined from elderly controls' discrepancy scores to distinguish anosognosic patients from those who were conscious of their current memory impairments. Cognitive performance and cerebral metabolic activity were compared between the four patient groups and elderly controls.

Results. Seven MCI-AD and 23 probable AD patients were anosognosic for their memory dysfunction. Anosognosic and conscious patients could not be distinguished in terms of cognitive performance (all P s > 0.05). A decrease in metabolism in the posteromedial cortex (PMC) was specifically observed in anosognosic MCI-AD and AD patients compared to elderly controls (P < 0.05 FWE-corrected for multiple comparisons).

Conclusion. Analyses of resting cerebral metabolism underscored the importance of the PMC in anosognosia for memory abilities in probable AD. The lack of differences in patients' cognitive performance did not support the memory CAM explanations of anosognosia. We postulate that anosognosia for memory impairments is related to a high-level deficit involving a process of comparison between current information and personal past knowledge and/or the transfer of the resulting information to the "metacognitive awareness system" in our population..

2. INTRODUCTION

Anosognosia, a lack of awareness of cognitive deficits or behavioral and personality changes, is often reported following brain damage (McGlynn & Schacter, 1989; Bisiach & Geminian, 1991 and in Alzheimer's disease (AD; Clare, 2004; Barrett et al., 2005; Mimura & Yano, 2006; Graham et al., 2005; Rankin et al., 2006). Although several studies have been dedicated to anosognosia for cognitive deficits in AD (Starkstein et al., 1995; Mimura & Yano, 2006; Salmon et al., 2006; Shiabata et al., 2008; Rosen et al., 2010), little is known about the exact processes underlying this loss of awareness. An influential model for understanding the mechanisms responsible for cognitive anosognosia in AD is the Cognitive Awareness Model (CAM), developed by Agnew and Morris (1998) and reviewed by Morris and Hannesdottir (2004).

The latest version of the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004) postulates that awareness of cognitive abilities is the result of a comparison between current abilities (evaluated on the basis of external or internal stimuli such as feedback from the subject's behavior and actions) and the subject's knowledge of his/her own previous abilities. Four interactive modules take part in the smooth functioning of dynamic awareness processes. The "working/episodic memory" module perceives sensory inputs from

experienced events and provides feedback about current abilities. The second module, the “comparator mechanism,” detects whether current performance (accessible in working/episodic memory) and previous abilities are coherent. This module is part of a central executive system. The third module is a database comprising information about previous abilities. It contains all one’s personal knowledge about one’s own abilities and can be considered as memory for personal semanticized information. If information about past and present performance is seen as consistent, a message of adequacy is sent to the fourth module, the “metacognitive awareness system,” and a metacognitive judgment can be expressed. However, if a mismatch is detected, a complementary process of updating will modify personal knowledge in the personal knowledge database (PKB) that is no longer consistent with the current status.

The model proposes three distinct types of anosognosia. First, executive anosognosia is related to a deficit at the level of the comparator mechanism. Feedback about behavior is correctly perceived but is not compared to previous memories on the same topic stored in the PKB. Second, mnemonic anosognosia results from a failure in long-term memory. Either personal semanticized information stored in the PKB is not accessible to the comparator or long-term awareness is not possible due to lack of consolidation of current information in the PKB, allowing only temporary awareness of the deficit for a short period after the task has been performed. Finally, primary anosognosia corresponds to a deficit of the metacognitive awareness system. Patients might be able to detect a mismatch between the experienced event and their PKB, but they are not able to record this mismatch in their metacognitive awareness system and they cannot report it.

A classical way to assess anosognosia is the questionnaire method, where the patient’s perception of cognitive deficits is taken into account and contrasted with ratings given by a relative (Hannesdottir & Morris, 2007; Leicht et al., 2010). Relatives’ ratings have been found to have good validity, whatever the caregivers’ family ties with the patient (Strauss et al., 1993), and are taken as a proxy of the daily reality in the clinical domains of interest. Based on this discrepancy method, Clare et al. (2002) constructed a questionnaire (Memory Awareness Rating Scale, MARS) that specifically evaluates patients’ subjective consciousness of their memory abilities in everyday life.

In that context, the aim of the present study was to determine whether specific cognitive deficits and impaired resting metabolism in specific brain areas were associated with anosognosia for memory functioning in the earliest stages of Alzheimer's disease. Two groups of patients with memory deficits participated in the study: (1) patients diagnosed with mild cognitive impairment (MCI) at the testing time who later evolved to probable AD; (2) patients already diagnosed with probable Alzheimer's disease at the testing time. The MARS questionnaire (Clare et al., 2002) was used to evaluate patients' awareness of their memory abilities. Conjointly, a cognitive battery was administered to evaluate the different modules of the CAM (Morris and Hannesdottir, 2004). Resting FDG-PET was used to assess brain activity, and we capitalized on the neuroimaging literature to anticipate the cerebral regions subserving episodic memory (Cabeza & Nyberg, 2000; Northoff et al., 2006; Rugg, Otten, & Henson, 2002), the executive comparator (Gilboa, 2010), semantic memory (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009) and global awareness (Dehaene & Naccache, 2001; Schacter, 1990).

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Participants

Two groups of patients with cognitive deficits were included in the study. The first one was a group of 15 patients with mild cognitive impairment (MCI-AD) who later evolved to probable AD. The second group was composed of 40 patients with probable AD. Finally, the last group was composed of 26 healthy elderly controls (EC). MCI-AD patients and AD patients were selected in the memory clinic of the University Hospital in Liège. Diagnoses were based on interviews with the patient and a relative, neuropsychological assessments, and laboratory and neuroimaging data. MCI patients included in the study fulfilled Petersen's criteria (Peterson et al. 2001) and evolved to probable AD after 24 months (early converters). AD patients fulfilled the NINCDS-ADRDA criteria for probable AD (McKhann et al., 1984). None of the EC had any relevant medical history or used any centrally acting medication. The local ethics committee of the University of Liège approved the study. Informed consent was obtained from all the subjects included in the study, in accordance with the Helsinki declaration.

A Geriatric Depression Scale (GDS, 15-item version, Yesavage et al., 1982), showed that the EC had no depressive symptoms (all scores were below the depression cut-off score of 6 points). In the patient groups, two MCI-AD patients and five AD patients presented mild depressive symptoms (score between 6 and 9), while the others scored lower than the cut-off score for depression. The global level of cognitive impairment was evaluated with the Mattis Dementia Rating Scale (DRS, Mattis, 1976).

A “normal range” for the score for anosognosia concerning current memory abilities was derived from the assessment given by EC and their relatives (see below). Accordingly, MCI-AD patients and AD patients were allocated either to a group with anosognosia for their current memory abilities (AMCI-AD and AAD patients) or to a group that was relatively conscious of their current memory impairments (CMCI-AD and CAD patients). The threshold for anosognosia corresponded to the 95th percentile of the corresponding control-relative discrepancy score (0.583). Moreover, following Clare, Whitaker, & Nelis (2010), patients with a discrepancy score lower than the 5th percentile (−0.583) of the control-relative discrepancy score were excluded from the analyses (2 MCI-AD and 4 AD patients). These patients represented a very distinct subgroup of subjects who were more aware of their memory deficits than controls and therefore could not be included in a study of anosognosia. Among the selected population of 13 MCI-AD patients and 36 AD patients, 7 MCI-AD patients and 23 AD patients met the criteria for anosognosia concerning their current memory abilities.

There were significant differences in age and education level between the five groups of participants (AMCI-AD, CMCI-AD, AAD, CAD and EC) (Age: AMCI-AD: 74.9±5.0; CMCI-AD: 76.0±3.7; AAD: 78.5±5.8; CAD: 77.9±7.6; EC: 72.6±7.2; Kruskal-Wallis: $H=11.2$, $P<0.05$; post hoc comparison: $AAD>EC$, $P<0.05$; Education level: AMCI-AD: 13.1±3.8; CMCI-AD: 12.5±2.5; AAD: 9.0±2.1; CAD: 10.8±3.8; EC: 12.6±2.9; Kruskal-Wallis: $H=19.3$, $P<0.05$; post hoc comparison: $AAD<AMCI-AD$, $P<0.05$ and $AAD<EC$, $P<0.05$). There were also differences in male/female distribution. Consequently, age, sex and education level were introduced as covariates in imaging analyses. Group comparison on the GDS showed no between-group difference (AMCI-AD: 1.3±0.5; CMCI-AD: 3.7±2.8; AAD: 2.6±1.8; CAD: 3.4±2.5; EC: 2.8±1.3; Kruskal-Wallis: $H=7.4$, $P=0.114$). The four groups of patients had similar cognitive impairment as measured by the DRS and all groups of patients were more cognitively impaired than the EC, except the CMCI-AD (AMCI-AD: 118.8±8.3; CMCI-AD:

125.5±4.1; AAD: 119.5±12.1; CAD: 117.6±8.5; EC: 138.4±5.9; Kruskal-Wallis: $H=42.5$, $P<0.05$; post hoc comparison: AMCI-AD<EC, AAD<EC and CAD<EC, all $P_s<0.05$).

Finally, genetic information concerning Apolipoprotein (ApoE) $\epsilon 4$ allele was obtained for 7 AMCI-AD, 6 CMCI-AD, 16 AAD, 10 CAD and 18 EC. There were 6 AMCI-AD, 3 CMCI-AD, 9 AAD, 6 CAD and 5 EC who had ApoE $\epsilon 4$ allele(s). A chi-square analysis showed that the presence of ApoE $\epsilon 4$ was independent of the patient group (Pearson's chi-square=12,72; $P=0.12$).

3.2 Behavioural procedure

To explore anosognosia, the relative's and the participant's judgments of the participant's current memory abilities were compared to obtain a discrepancy score (Clare et al., 2005; Salmon et al., 2008). The term "subject" (S) will be used to refer to MCI-AD patients, AD patients and EC, while (R) refers to any relative. Below, we describe the questionnaire used in the study. A neuropsychological battery was also administered to better characterize the cognitive deficits of our patient populations.

3.2.1 Judgement of Memory Ability

The Memory Awareness Rating Scale–Memory Functioning Scale (Clare et al., 2002) is composed of 12 sentences describing real-life situations where memory abilities are required (e.g., "You meet someone and are told their name. Later on you meet them again, and you need to remember their name." "You have made an appointment. You need to remember to go alone."). Subjects had to imagine themselves in each situation and were instructed to predict, according to their knowledge of their memory abilities, how they were likely to perform in each context at the present time. Ratings were done on a 0–4 scale where 0 corresponded to "I am never able" and 4 to "I am always able to handle the situation." To assess the subjects' actual current abilities, the relatives completed a parallel questionnaire designed for informants.

Discrepancy scores between subjects' and relatives' ratings were calculated on a question-by-question basis. Discrepancies can be positive, when the participant ratings are higher than the relatives' ratings, or negative, when the participant ratings are lower than the relatives' scores (with a range between –4 and 4). The mean of the 12 discrepancy scores was calculated to

obtain a total discrepancy score (classical anosognosia score). A second measure of anosognosia (corrected anosognosia score), taking into account the between-subject differences in level of rating, was also calculated, by dividing the discrepancy rating score on a question-by-question basis by the respective means of the subject's and relative's scores (see Clare et al., 2010).

3.2.2 Neuropsychological battery

Participants underwent a battery of cognitive tests to evaluate episodic memory (including verbal episodic learning and autobiographical memory), working memory, semantic memory, and executive function (the cognitive modules of the CAM). A word-pair learning task was administered to evaluate episodic memory. After an encoding phase of 20 word-pairs, subjects were given a cue (the first word of each pair) and were asked to retrieve the associated target word. In a subsequent recognition phase, subjects chose from among five alternatives the target word that was presented during the encoding phase. The episodic memory measures were the number of words correctly recalled at cued recall and the number of correctly recognized words. Autobiographical memory was evaluated with a questionnaire requesting participants to retrieve episodic autobiographical memories for past and recent periods of life (an adapted version of the TEMPau Questionnaire of Piolino et al., 2002, 2003). Correction was based on Levine's method (Levine et al., 2002), in which the number of internal/episodic details contained in the memories divided by the total number of details (internal/episodic and external/semantic) provides an index of the level of episodicity of the memories for each period. The reading span test (Desmette et al., 1995) was administered to evaluate working memory. Subjects read series of 2 to 6 sentences and had to remember the last word of each sentence. The subjects' performance corresponded to the total words correctly recalled for each series of sentences. General knowledge in semantic memory was assessed by asking subjects to give the word corresponding to a definition (20 definitions). In a second (recognition) part, each definition was presented with five possible alternatives. The numbers of words correctly retrieved and recognized were taken as measures of semantic memory performance. The Hayling task (Burgess & Shallice, 1996; Andrés & Van der Linden 2000) and the cognitive estimation task (Levinoff et al. 2006) were used to assess executive functioning. The Hayling task evaluates the ability to inhibit a predominant semantic answer. The penalty score for part B (inhibition) of the task and time for part B minus time for part A (control) were measured. Cognitive estimation

consisted in deducing an estimate of time, speed, weight or size from semantic knowledge. A deviation score based on norms for the answers was calculated. The performance of the different groups of patients (AMCI-AD, AAD, CMCI-AD, CAD) and EC on the neuropsychological battery was compared with the Kruskal-Wallis test.

3.2.3 Behavioural analyses

In order to examine the effect of normal aging on self-assessment of current memory abilities, data for EC were compared (using t-tests) to a “zero” standard, corresponding to no difference between the values selected to obtain the MARS discrepancy score. An ANCOVA analysis was initially performed to compare the MARS discrepancy score of MCI-AD patients, AD patients and EC. Age, sex and level of education were introduced as covariates. Next, we distinguished between patients who were “anosognosic” or “conscious” using a threshold of anosognosia obtained in EC and corresponding to percentile 95 (Clare et al, 10). The discrepancy scores of the different groups of patients (AMCI-AD, AAD, CMCI-AD, CAD) and EC were compared with the Kruskal-Wallis test.

3.3 Imaging procedure

3.3.1 PET scan acquisition

On the test day, PET images were acquired in all subjects on a Siemens (ECAT EXACT HR) camera. Images of brain tracer distribution (scan duration 20 min) were obtained during quiet wakefulness with eyes closed, 30 min after an intravenous injection of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (123 to 290 MBq) (Lemaire et al., 2002). Images were reconstructed using filtered backprojection including correction for measured attenuation and scatter using standard software.

Image analyses were performed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). The PET data were subjected to an affine and non-linear spatial normalization onto the SPM8 PET brain template. Then images were smoothed with a 12-mm full-width at half-maximum (FWHM) filter.

PET images of the four patient groups (AMCI-AD, CMCI-AD, AAD and CAD) were compared to those of the EC using proportional scaling by cerebral global mean values to control for individual variation in global ^{18}F FDG uptake. Age, sex and years of education were also introduced as covariates in the design matrix.

3.3.2 MRI acquisition

An anatomical image was acquired for each subject to compare regional atrophy between groups. It consisted in a high-resolution T1-weighted image (3D MDEFT) with the following parameters: TR = 7.92 ms, TE = 2.4 ms, TI = 910 ms, FA = 15°, FoV = 256 x 224 x 176 mm³, 1 mm isotropic spatial resolution (Deichmann, Schwarzbauer, & Turner, 2004).

To make sure that impaired regional metabolism observed in our “anosognosic” AD and MCI-AD patients was not explained by cerebral atrophy, we used the VBM8 toolbox in SPM, with default parameters (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>), to extract and compare regional gray matter density.

4. RESULTS

4.1 Behavioural results

Anosognosia (MARS questionnaire): In elderly controls, a t-test analysis showed that healthy subjects saw their current memory abilities as their relatives did (EC discrepancy score: 0.006 ± 0.41 ; $t=0.08$, $P=0.94$). The initial comparison between MCI-AD patients, AD patients and EC showed that anosognosia was higher for MCI-AD and AD patients than for EC (MCI-AD: 0.79 ± 0.92 ; AD: 0.90 ± 0.82 ; EC: see above; $F(2,69)=9.06$, $P<0.05$; post hoc: AD>EC, $P<0.05$; MCI-AD>EC, $P<0.05$, AD=MCI-AD, $P=0.928$). Similar results were observed with the “corrected anosognosia score” and thus only analyses of the classical anosognosia score are reported. The results suggested that patients, as a group, were less aware of their current memory abilities than EC. Moreover, discrepancy scores showed greater variability in the patient groups than in the EC (range MCI-AD: -0.41 to 2.50 ; range AD: -0.58 to 2.58 ; range EC: -0.83 to 0.75), suggesting heterogeneity in the patients’ awareness of memory

functioning (Figure 7). On the basis of an anosognosia threshold determined from EC data, we divided the MCI-AD and AD population into subgroups of patients that were or were not conscious of their current memory dysfunction (see the description of participants in materials and methods section). Neuropsychological performance and brain metabolism were then compared between “anosognosic” and “conscious” patients and EC.

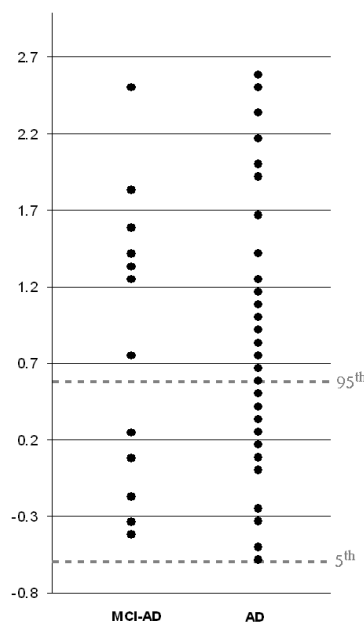


Figure 7. Plot of discrepancy score measuring anosognosia for current memory abilities in 13 patients with mild cognitive impairment (MCI-AD) and 36 probable Alzheimer's (AD) patients included in the analyses. Gray dashed lines represent the 5th and 95th percentile of the discrepancy score for 26 elderly control subjects (EC).

Neuropsychological battery: For episodic memory, the results showed that the four groups of patients (anosognosic or conscious MCI-AD and AD patients) had impaired performance compared to EC but no significant difference was observed between patient groups (see Table 5). Past episodic autobiographical memory performance showed that, except for the CMCI-AD, all groups were impaired compared to EC, whereas for recent episodic

autobiographical memory, an impairment was observed only in AD patients (anosognosic and conscious) compared to EC. However, the scores of the four patient groups did not differ for past and recent autobiographical memory. Working memory abilities were impaired in almost all patient groups (except for AMCI-AD patients) compared to EC but they did not differ between groups. Concerning semantic memory, AD patients presented deficits compared to EC when they had to recall information, but if recognition cues were given, only AAD patients remained impaired compared to EC. MCI-AD patients showed preserved semantic memory. However, there was no statistically significant difference between anosognosic and conscious MCI-AD and AD patients. As for executive function, AAD patients were significantly impaired on the two tasks compared to EC, while CAD patients had impaired performance only for the penalty score on the Hayling task. The results showed that all MCI-AD patients performed within the normal range on the Hayling task and cognitive estimation. However, the four groups of patients did not differ on measures of executive functions. As a whole, the analyses performed on patients' performance showed that, although some groups of patients were impaired at certain tasks compared to EC, no cognitive measure distinguished between anosognosic and conscious patients.

	AAD Patients (Ntot=23, 6m)	CAD Patients (Ntot=13, 5m)	AMCI- AD Patients (Ntot=7, 5m)	CMCI-AD Patients (Ntot=6, 4m)	EC (Ntot=26, 9m)	
Episodic memory: Cued recall	N = 23; 1.04 (2.25)	N = 13; 0.23 (0.44)	N = 7; 0.28 (0.48)	N = 6; 1.00 (1.55)	N = 26; 6.96 (5.00)	H (4,N=75) =37.7; P<0.0001 AAD<EC, P<0.0001 CAD<EC, P<0.0001 AMCI-AD<EC, P=0.002
Episodic memory: Recognition	N = 23; 10.65 (3.51)	N = 13; 9.54 (3.15)	N = 7; 8.14 (1.68)	N = 6; 8.83 (3.43)	N = 26; 15.42 (4.11)	H (4,N=75) =26.43; P<0.0001 AAD<EC, P=0.005 CAD<EC, P=0.002 AMCI-AD<EC, P=0.002 CMCI-AD<EC, P=0.027
Autobiographica l memory: Past period	N = 20; 0.54 (0.30)	N = 13; 0.49 (0.29)	N = 6; 0.45 (0.27)	N = 6; 0.53 (0.20)	N = 26; 0.77 (0.10)	H (4,N=71) =20.11; P<0.0001 AAD<EC, P=0.012 CAD<EC, P=0.009 AMCI-AD<EC, P=0.03
Autobiographica l memory: Recent period	N = 23; 0.37 (0.28)	N = 13; 0.44 (0.25)	N = 7; 0.51 (0.32)	N = 6; 0.69 (0.16)	N = 26; 0.79 (0.16)	H (4,N=74) =31.33; P<0.0001 AAD<EC, P<0.001 CAD<EC, P=0.001
Working memory: Reading spanb	N = 23; 8.48 (4.60)	N = 13; 7.61 (5.78)	N = 7; 11.28 (6.13)	N = 6; 7.5 (5.08)	N = 24; 17.04 (5.41)	H (4,N=73) =27.74; P<0.0001 AAD<EC, P<0.001 CAD<EC, P<0.001 CMCI-AD<EC, P=0.019
Semantic memory: Correct recall	N = 22; 3.00 (2.60)	N = 11; 2.36 (2.87)	N = 7; 6.57 (3.36)	N = 6; 4.67 (4.37)	N = 26; 8.00 (4.09)	H (4,N=72) =23.97; P<0.0001 AAD<EC, P<0.0001 CAD<EC, P<0.0001
Semantic memory: Recognition	N = 22; 10.81 (2.78)	N = 11; 11.18 (2.89)	N = 7; 13.71 (2.87)	N = 6; 10.66 (2.42)	N = 26; 14.46 (2.98)	H (4,N=72) =19.86; P<0.0001 AAD<EC, P=0.001
Executive function: Hayling: Penalty score	N = 23; 15.60 (9.26)	N = 13; 13.38 (4.46)	N = 7; 12.71 (2.21)	N = 6; 11.33 (7.28)	N = 26; 8.35 (5.06)	H (4,N=75) =19.08; P<0.0001 AAD>EC, P<0.001 CAD>EC, P=0.026

Executive function: Hayling: Timea	N =23; 94.4 (45.84)	N = 13; 83 (156)	N = 7; 102.43 (57.18)	N = 6; 94.83 (42.65)	N = 26; 59.00 (30.58)	H (4,N=75) =10.95; P=0.027 AAD>EC, P=.0.043
Executive function: Cognitive estimation	N = 23; 12.78 (3.84)	N = 13; 11.08 (5.04)	N = 7; 10.57 (5.19)	N = 6; 9.17 (2.71)	N = 26; 7.27 (3.16)	H (4,N=75) =19.94; P<0.0001 AAD>EC, P<0.001

Neuropsychological evaluation of “anosognosic” Alzheimer’s patients (AAD), “conscious” Alzheimer’s patients (CAD), “anosognosic” mild cognitive impairment patients (AMCI-AD) “conscious” mild cognitive impairment patients (CMCI-AD) and elderly control subjects (EC) (Ntot= number of subjects included in the group; m= number of men).. The first column presents the tasks administered. Columns 2 to 6: performance of AAD, CAD, AMCI-AD, CMCI-AD and EC, respectively (N= number of subjects included in the analyses, mean and standard deviation). Column 7: statistical results of Kruskal-Wallis analyses (H) and post hoc multiple comparisons (only significant differences between groups are reported in the table).

a Difference between part A and part B. b Number of correctly recalled words.

Table 5. Performance of participant groups on the neuropsychological tests.

4.2 Imaging results

Combined analyses of cerebral metabolic activity and anosognosia made it possible to observe whether a specific pattern of metabolic activity was associated with impaired awareness concerning memory abilities in MCI-AD and AD patients. The results are presented in Table 6. Brain metabolic images in the four patient groups were introduced in a single design matrix and individually compared to EC. The results indicated a hypometabolic area in the posterior cingulate cortex (PCC) in the AMCI-AD<EC and AAD<EC contrasts. However, the hypometabolic PCC observed in the AMCI-AD<EC contrast [0 –42 34] was more anterior than that observed in the AAD<EC contrast [–6 –58 28] (Figure 8a). No significant result was observed in the direct comparison of conscious patients to EC, for the CMCI-AD<EC and CAD<EC contrasts.

	vox	x	y	z	Cluster-level P value	Z-score
AMCI-AD<EC						
Posterior cingulate gyrus	182	0	-42	34	.007	4.81
CMCI-AD<EC						
-	-	-	-	-	-	-
AMCI<EC with exclusive masking of CMCI-AD<EC						
Posterior cingulate gyrus	17	0	-34	36	.014	4.64
AAD<EC						
Posterior cingulate gyrus	741	-6	-58	28	.000	5.73
CAD<EC						
-	-	-	-	-	-	-
AAD<EC with exclusive masking of CAD<EC						
Precuneus	29	-6	-72	34	.013	4.65
AMCI-AD<EC with inclusive masking of AAD<EC						
Posterior cingulate gyrus	183	0	-42	34	.007	4.81
AAD<EC with inclusive mask AMCI-AD<EC						
Posterior cingulate gyrus	732	-6	-58	28	.000	5.73

The stereotactic coordinates refer to the MNI space. Vox = number of voxels in cluster. AMCI-AD, AAD, CMCI-AD, CAD, and EC refer to anosognosic pre-Alzheimer's and Alzheimer's patients, conscious pre-Alzheimer's and Alzheimer's patients and elderly control subjects.

The SPM{T} maps were thresholded at a Family Wise Error (FWE-corr) $P < .05$.

Table 6. Hypometabolic cerebral areas specifically associated with anosognosia for current memory abilities in very early and early Alzheimer's disease.

An exclusive mask procedure was used to observe hypometabolic areas specifically associated with anosognosia in MCI-AD (AMCI-AD<EC with exclusive masking of CMCI-AD<EC). This analysis showed that a decrease in activity in the PCC [0 -34 36] was specific to anosognosic MCI-AD patients

(Figure 8b, left). The same analysis was performed for AD patients (AAD<EC with exclusive masking of CAD<EC) and showed a decrease in precuneal activity that was specific to anosognosic AD patients [$-6 -72 34$] (Figure 8b, right).

Finally, with an inclusive mask procedure, we searched for hypometabolic areas that were observed both in AMCI-AD patients and in AAD patients compared to EC (contrast 1: AMCI-AD<EC with inclusive masking of AAD<EC; contrast 2: AAD<EC with inclusive masking of AMCI-AD<EC). Both contrasts showed a shared hypometabolic area in the PCC ($[0 -42 34]$ and $[-6 -58 28]$, respectively).

The search for gray matter atrophy from subjects' MRI structural images showed only a trend for AAD patients (uncorrected threshold, $P<0.001$) to demonstrate atrophy in a precuneal area $[9 -73 46]$ compared to EC (AAD<EC) (see supplementary Figure 9a). The comparison with "conscious" AD patients (AAD<CAD) also showed a trend toward a decrease in gray matter density in a superior parietal region $[-32 -54 52]$ (see supplementary Figure 9b). Regional atrophy did not correspond to impaired metabolism in PCC/precuneus clusters observed in the AAD<EC and AAD<EC contrasts with exclusive masking of CAD<EC, suggesting that regional cerebral atrophy cannot influence the interpretation of metabolic results.

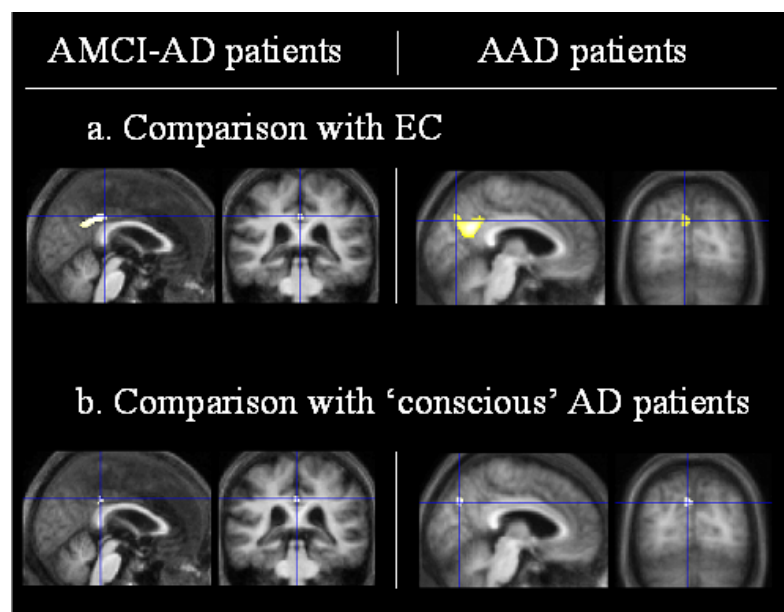
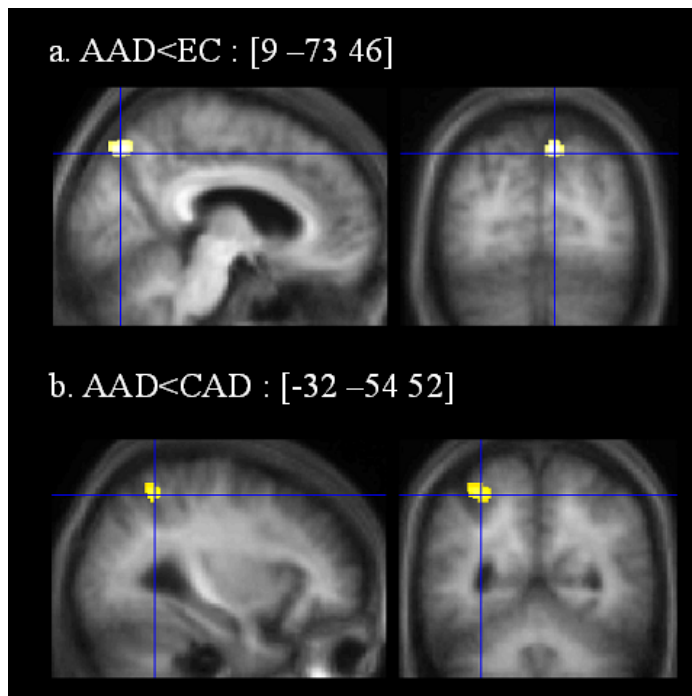


Figure 8. Impaired metabolic activity specifically observed in very early (MCI-AD) and early probable AD patients with anosognosia. Figure 8a shows the significant hypometabolic area reported in the medial posterior cingulate cortex/precuneus for anosognosic MCI-AD (AMCI-AD) and AD patients (AAD) compared with a group of elderly control subjects (EC) (left and right sides of the figure, respectively). The peak of hypoactivity was located in $[0 -42 34]$ and $[-6 -58 28]$ in AMCI-AD and AAD patients. Figure 8b shows the significant hypometabolic area specific to “anosognosic” AD patients compared to the corresponding group of “conscious” AD patients (contrast 1: AMCI-AD<EC with exclusive masking of CMCI-AD<EC; contrast 2: AAD<EC with exclusive masking of CAD<EC). Contrast 1 illustrates hypometabolic activity in the posterior cingulate cortex $[0 -34 36]$ and contrast 2 illustrates hypometabolic activity in the precuneus $[-6 -72 34]$. The results are displayed on a corrected map with a statistical threshold of $P<0.05$.



Supplementary Figure 9. Decrease in gray matter density in the precuneus in “anosognosic” AD patients (AAD) compared to elderly control subject (EC) (AAD<EC) (a) and decrease in superior parietal gray matter density in “anosognosic” compared to “conscious” AD patients (CAD) (AAD<CAD) (b). The precuneal and superior parietal region atrophy were respectively located in [9 -73 46] (a) and [-32 -54 52] (b). The results correspond to an uncorrected map with a statistical threshold of $P<0.001$.

5. DISCUSSION

Our study aimed to explore cognitive anosognosia. Specifically, we used the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004) to better understand the cognitive processes associated with loss of awareness of current memory abilities. Very early (MCI-AD) and early AD patients answered a questionnaire (MARS) in which they made judgments about their memory abilities (Clare et al.2002).

There were two main findings in this regard. First, the way elderly controls perceived their memory abilities was coherent with their relatives' assessment (as assessed by a comparison of the ECs' discrepancy scores with a "null" standard). Second, in agreement with the literature (Onor, Trevisiol, Negro, & Aguglia, 2006; Salmon et al., 2006; Mimura & Yano, 2006; Salmon et al., 2008) the comparison between patients (MCI-AD and AD patients) and EC suggested the presence of anosognosia in our two patient groups. However, a more detailed analysis indicated that anosognosia was not observed in all patients (see Figure 7). Indeed, although some patients presented anosognosia concerning their current memory abilities, other patients were able to evaluate their memory capacities as well as the EC. This observation was true for both groups of patients.

The assignment of patients to "conscious" and "anosognosic" groups allowed us to search for between-group differences in neuropsychological performance and brain metabolism, looking for abnormalities specifically associated with anosognosia for memory abilities. Globally, the behavioral data showed that AD patients (both anosognosic and conscious) were impaired in all cognitive domains evaluated with the neuropsychological battery, whereas MCI-AD patients (both anosognosic and conscious) were impaired only for the episodic memory domain. However, neuropsychological performance did not distinguish anosognosic from conscious patients (in either group). Even the global cognitive deterioration measured with Mattis' DRS did not differ between patient groups. The absence of between groups differences means either that the CAM is not adequate to describe anosognosia in our population, or that our neuropsychological tests were not ideally suited to capture the particular processes taking place in the cognitive modules.

In contrast, the between-group comparison of cerebral metabolic activity observed with resting FDG-PET showed a hypometabolic area located in the PCC/precuneus in both groups of anosognosic patients. More specifically, as AD develops, the hypometabolic PCC/precuneus region observed in anosognosic MCI-AD (AMCI-AD<EC) is enlarged in demented patients (AAD<EC) to a more posterior part of the PCC, also involving a precuneal area. The inclusive masking procedure showed that the anterior and posterior parts of the posteromedial cortex were hypometabolic in very early and early anosognosic AD patients compared to EC. More importantly, the PCC/precuneus was always less active in anosognosic patients than in the respective group of "conscious" patients.

To further understand the processes involved in anosognosia for current memory abilities in AD, we will tentatively explain how our data might support a particular dysfunction of the cognitive modules that participate in awareness of memory capacities in the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004), as we search for a specific deficit in episodic memory, the executive comparator, personal semantic memory or, at a more global level, the metacognitive awareness system.

According to the CAM, an inability to perceive and encode feedback from behavior in episodic memory could prevent the smooth functioning of the awareness processes, while according to the neuroimaging literature, the posteromedial cortex (impaired in anosognosic patients) is involved in episodic and autobiographical memory (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2001; Piolino, Giffard-Quillon, Desgranges, Chételat, Baron, & Eustache, 2004; Gardini et al., 2006; Kircher et al., 2000). However, patients' performance on episodic tasks does not support the hypothesis of "amnesic anosognosia" in our populations. Indeed, although patients' performance was poorer than that of EC, a similar episodic memory impairment was observed for "anosognosic" and "conscious" patients. Moreover, there were no between-group differences in recent and past autobiographical internal (episodic) memories, indicating that unawareness of memory deficits was not primarily caused by impaired access to recent autobiographical memory in our patients. Those results do not provide argument for a deficit of autobiographical memories updating (Mograbí, Brown, & Morris, 2009).

A second hypothesis, proposed by Agnew and Morris (1998), suggests that loss of awareness for memory abilities could be associated with a deficit in the executive module, and more specifically the comparator system. Our behavioral results suggested mild differences in executive performance when patient groups were compared to EC, but there were no significant differences between conscious and anosognosic patients. Nevertheless, the comparator function was not directly assessed and its precise functioning is poorly described in the model. The posteromedial cortex is activated in self-judgment tasks, when subjects need to compare a personality trait adjective mentioned by the experimenter and their recent behavior (D'argembeau et al., 2008), and even when subjects engage in self-reflection on memory abilities (Johnson, Baxter, Wilder, Pipe, Heiserman, & Prigatano, 2002). Northoff et al. (2006) suggested that the PCC is involved in the (executive) integration of

autobiographical information. Accordingly, the posteromedial cortex could be viewed as a working zone for executive function, where both relevant current and past information can be gathered to be processed by the comparator (possibly located in an anterior cerebral region). A decrease in metabolism in the PCC/precuneus could reduce the efficiency of the comparator and induce an executive anosognosia.

A final hypothesis to explain anosognosia, more specifically primary anosognosia, was formulated by Agnew and Morris (1998). It consists in a deficit at the level of the metacognitive awareness system module. This module is essential, since it explicitly formulates metacognitive judgments based on the evaluation of adequacy performed by the comparator. Primary anosognosia could result from impaired access or damage to the metacognitive awareness system. In the case of primary anosognosia, access to the comparator's evaluations is still possible, but only implicitly. This proposition originates in a model previously proposed by Schacter (Dissociable Interactions and Conscious Experience, DICE, 1990). According to the DICE model, anosognosia is associated with a disruption either of a "conscious awareness system" (CAS) or of an executive system that controls the CAS. Schacter proposed that parietal regions subserve the CAS. Consistently, tasks requiring explicit judgments about one's own personality increase activity in the PCC/precuneus (Kircher et al., 2000; Lou et al., 2004; D'Argembeau et al., 2007; Yaio, Osaka, & Osaka, 2009). Ries et al. (2007) have also explored the neural substrates of self-personality description in MCI patients. Discrepancy scores were calculated to evaluate the participants' level of awareness. The study showed that, compared to EC, MCI patients who were less aware of their personality changes had significantly lower activity in the PCC. We suggest that the particular association observed between metabolic impairment in the PCC/precuneus and anosognosia in our two groups of patients could be explained by deficient access to the metacognitive awareness system. In the same vein, the posteromedial cortices are part of a global workspace, assumed to explicitly process information that is brought to consciousness (Dehaene, Changeux, Naccache, Sackur, & Sergent, 2006). It has recently been shown that the precuneus and the PCC are part of an "intrinsic system" that is linearly linked to the intensity of internal awareness, namely awareness of "environmental stimuli-independent" thoughts such as inner speech, autobiographical memories or wandering thoughts (Vanhaudenhuyse et al. 2010). We tentatively propose that the posteromedial cortices participate to a network that subserves the metacognitive awareness system, which

functioning is impaired due to decreased transfer of information from the comparator system, and that impaired metabolism in the PCC/precuneus participates to (primary) anosognosia for memory abilities in our population.

To conclude, our study showed that the comparison of resting cerebral metabolism in anosognosic and conscious patients with neurodegenerative disease (AD) compared to healthy elderly subjects underscores the role of the PCC in anosognosia for memory abilities in a sample of very early (MCI-AD) and early probable AD patients. These comparisons offered the possibility of explaining anosognosia according the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004), but we must acknowledge that other models might be elaborated. Patients performed worse than EC on neuropsychological tasks, but these measures did not differ between anosognosic and conscious patients. Consequently, deficits at the level of the CAM's episodic/working memory, and personal/autobiographical modules cannot explain the anosognosia for memory abilities observed in our patients. With reference to the literature on the PCC and the self, we postulate that anosognosia for memory abilities in our population corresponds to a higher-level deficit affecting the functioning of the comparator system and/or the transfer of information to the metacognitive awareness system. The particular cognitive processes occurring in the executive and metacognitive awareness CAM modules need to be specified, so that more precise neuropsychological procedures could be used to test the model.

6. ACKNOWLEDGMENTS

Authors contribution: conception and design of the study (DF, CB, FC, ES), acquisition of data (DF, CB, ES, CL), administrative and technical support (ES, CL, J-FV), analyses (DF, MAB, ES), interpretation of the data (DF, ES, FC), and preparation of the manuscript (DF, ES, CB, FC). There is no conflict of interest for any of the authors. DF takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors had full access to the data.

This work was supported by the French Speaking Community Concerted Research Action (ARC-06/11-340). D.F. is funded by ARC 06/11-340. C.B. is a researcher in a Belgian InterUniversity Attraction Pole (IUAP6/29). F.C.

is a Senior Research Associate and M.A.B. is a Logistical Collaborator at the National Fund for Scientific Research (FNRS).

Chapitre 10

Etude 4 :

Anosognosie pour la personnalité et détérioration des représentations de soi dans les stades débutants de la maladie d'Alzheimer.

Dorothee Feyers¹, Christine Bastin¹, Fabienne Collette^{1,2,3}, Haroun Jedidi^{1,3}, Christian Lemaire¹, Jean-François Vanbellinghen⁴, Mohamed Ali Bahri¹, Eric Salmon¹. Anosognosia for personality and impaired self-representation in early stages of Alzheimer's disease. Submitted.

¹ Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium.

² Centre for Cognitive and Behavioural Neuroscience, University of Liège, Belgium.

³ National Fund for Scientific Research – FNRS, Belgium.

⁴ Human Genetics Department, University Hospital of Liège, Belgium

ETUDE 4**1. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE****1.1 Version française du résumé**

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont-ils conscients de leur personnalité actuelle. Cette question a été explorée dans le cadre d'un modèle développé pour expliquer l'anosognosie cognitive dans la maladie d'Alzheimer (Morris & Hannesdottir, 2004).

Deux hypothèses spécifiques ont été envisagées. La première postulait que l'anosognosie est la conséquence d'une détérioration de la mise à jour des connaissances de soi, alors que la seconde suggère que le déficit affecte la capacité de prise de perspective.

Dans ce but, des données comportementales et d'imagerie ont été obtenues chez des patients Alzheimer et chez des personnes âgées saines. Les participants (patients Alzheimer et sujets de contrôle) et leurs proches répondaient à un questionnaire destiné à évaluer la personnalité du participant. Des scores différentiels étaient calculés à partir des réponses des participants et de leur proches. Un seuil d'anosognosie (dérivé des données des sujets âgés sains) a été utilisé pour distinguer les patients conscients de leur personnalité actuelle des patients anosognosiques pour leurs traits de personnalité actuels. L'activité cérébrale métabolique a été obtenue en utilisant le PET-scanner de repos.

Les résultats comportementaux ont démontré que les patients anosognosiques ne reportaient pas plus de modifications de personnalité que les sujets sains et que les patients conscients, même si leurs proches reportent plus de changements que les proches des deux autres groupes. Tous les sujets étaient capables de manière similaire d'évaluer leur personnalité passée, excluant un déficit global de la conscience méta-cognitive chez les patients Alzheimer anosognosiques. L'évaluation de leur personnalité actuelle ne correspondait pas à leur personnalité passée, suggérant que la dépendance au self pétrifié ne soit pas la seule explication de l'anosognosie comportementale. Finalement, les patients Alzheimer anosognosiques présentaient des difficultés

significatives à évaluer leur personnalité actuelle sur base de la perspective de leur proche. La comparaison entre les groupes des données FDG-PET-scanner démontre que trois régions sont spécifiquement déficitaires et ce uniquement chez les patients Alzheimer anosognosiques.

La diminution de l'activité cérébrale observée dans la portion antérieure de la jonction temporo-pariétale a été associée à un dysfonctionnement du module supportant les connaissances du propre corps et des actions. Cela prolonge l'hypothèse de la détérioration des mises à jour des connaissances de soi, suggèrent un dysfonctionnement au niveau de la base de données personnelles. Une diminution métabolique au niveau du cortex pré-frontal et ventrolatéral inférieur frontal semble indiquer; une altération du fonctionnement du comparateur exécutif qui empêche les patients Alzheimer anosognosiques de sélectionner l'information pertinente et de prendre la perspective actuelle de soi et des autres pour juger sa propre personnalité.

1.2 Version anglaise du résumé

Are Alzheimer's disease patients aware of their own personality? This question was explored in the framework of a model developed to explain cognitive anosognosia in Alzheimer's disease (Morris & Hannesdottir, 2004). Two more specific hypotheses were addressed. The first one postulates that anosognosia is the consequence of impaired updating of self-knowledge, while the second suggests a deficit affecting perspective taking ability. To this end, behavioural and imaging data were obtained in Alzheimer patients and healthy elderly participants. Subjects and their relatives answered a personality assessment questionnaire and discrepancy scores were calculated. An anosognosia threshold (derived from elderly subjects' data) was used to distinguish Alzheimer patients conscious of their personality from patients with anosognosia for their current personality traits. Brain metabolic activity was obtained using resting FDG-PET.

Behavioural results showed that anosognosic Alzheimer patients did not report more personality modification than healthy subjects and conscious Alzheimer patients, even though their caregivers reported more changes than relatives of the other two groups. All subjects were similarly able to evaluate their past personality, excluding a global impairment of metacognitive awareness in anosognosic Alzheimer patients. Their evaluation of their current

personality did not correspond to their past personality, suggesting that reliance on a 'petrified' self is not the only explanation of behavioural anosognosia. Finally, anosognosic Alzheimer patients had significant difficulties in evaluating their current personality from their relatives' perspective. Between-group comparisons of FDG-PET data revealed three metabolically impaired regions observed only in anosognosic Alzheimer patients. Impaired activity in an anterior portion of the temporoparietal junction was tentatively related to partial dysfunction of a module supporting self-body and action knowledge. This extends the hypothesis of impaired self-knowledge updating, suggesting a dysfunction of the personal database. A metabolic decrease in the medial prefrontal and the inferior ventrolateral frontal cortex is consistent with impaired functioning of an executive comparator that prevents anosognosic Alzheimer patients from selecting relevant information and taking the current self and other's perspective to judge their own personality.

Keywords: anosognosia, personality, Alzheimer's disease, neuroimaging.

2. INTRODUCTION

Cognitive deficits constitute a major criterion to establish the diagnosis of probable Alzheimer's disease (AD) (McKhann et al., 1984). Changes in personality and behaviour are also frequently reported by patients' caregivers (Derouesné et al., 2001; Jacomb & Jorm, 1996; Siegler et al., 1994; Strauss et al., 1993; Rankin et al., 2006; Talassi et al., 2007) and a recent longitudinal study about modified personality and early AD diagnosis suggested that personality changes can occur before measurable cognitive loss is detected (Balsis et al., 2005).

Moreover, a lack of awareness (or anosognosia) concerning the cognitive and behavioural changes that have occurred since the onset of the disease has frequently been observed in AD. Interestingly, anosognosia is relatively heterogeneous (Gil et al., 2001) and does not necessarily affect all the domains where impairments are reported in AD. This heterogeneity in awareness of changes was also observed within a single domain. For example, a recent study examining self-awareness and personality changes in dementia (Rankin *et al.*, 2006) showed that AD patients were able to evaluate most of their current facets of personality, except for two: they underestimated unassuredness/submissiveness and overestimated

gregariousness/extraversion. In fact, the AD patients tended to describe their personality as it was before the onset of dementia, as if they had not updated their self-image.

Several studies have explored the relationships between cognitive deficits and the presence of anosognosia in AD, but hitherto there has been no consensus on the role of specific cognitive and psychological processes in anosognosia. An influential model for the understanding of the mechanisms responsible for cognitive anosognosia in AD is the Cognitive Awareness Model (CAM), developed by Agnew and Morris (1998) and reviewed by Morris and Hannesdottir (2004). It postulates that awareness of cognitive abilities is the result of a comparison between current abilities (evaluated based on the feedback from the subject's behaviour and actions) and the subject's knowledge of his/her own previous abilities. According to the CAM, normal awareness results from the interaction of four modules. The first module is the 'working/episodic memory' module. Sensory inputs from experienced events enter working/episodic memory and provide feedback about current abilities. The second module, the 'comparator mechanism', is part of a central executive system. It aims to detect whether current performance (accessible in working/episodic memory) and previous abilities are coherent. Information about previous abilities is stored in a third module, the 'personal knowledge base' (PKB), which contains all personal knowledge about one's own abilities. This module can be viewed as a memory for personal semanticized information. If information about past and present performance is seen as consistent, a message of adequacy is sent to the fourth module, the 'metacognitive awareness system', and an output of metacognitive judgement can be expressed. However, if a mismatch is detected, a complementary process of updating will modify personal knowledge in the PKB that is no longer consistent with the current status.

The model proposes that anosognosia can be of three distinct types. First, executive anosognosia is related to a deficit at the level of the comparator mechanism. Feedback about behaviour is correctly perceived but is not compared to previous memories on the same topic stored in the PKB. Second, mnemonic anosognosia is determined by a failure in long-term memory. Either personal semanticized information stored in the PKB is not accessible to the comparator, or long-term awareness is not possible due to lack of consolidation of current information in the PKB, allowing only a temporary awareness of the deficit for a short period after the task has been

performed. Finally, primary anosognosia corresponds to a deficit of the metacognitive awareness system. Patients might be able to detect a mismatch between their PKB and the experienced event, but they are not able to record this mismatch in their metacognitive awareness system and they cannot report it.

With the exception of Rankin et al. (2006), there have been few direct investigations of anosognosia for personality in AD. In a study focusing on perspective taking in AD, Ruby *et al.* (2009) also explored personality awareness (for self and other people) in AD patients. In this experiment, AD patients and their relatives evaluated whether personality trait adjectives corresponded to their own or their relative's personality, taking either their own or their relative's viewpoint to establish the judgement. Discrepancy scores showed that AD patients' self-judgements differed from their relatives' assessment (irrespective of the perspective taken) and that the patients had impaired third-person perspective taking (irrespective of the target judgement, i.e., self or other). Ruby et al. (2009) suggested that anosognosia for personality changes is not spontaneously reduced by taking a relative's perspective on self behaviour.

In that context, the aims of the current study were twofold. The first one was to confirm that anosognosia could spread over other fields than cognition, and particularly over personality, and to better understand the cognitive origin of personality anosognosia in AD. The questionnaire-based method was used, taking into account patients' perception of their deficits and contrasting it with ratings given by their relatives. In the questionnaire, patients had to judge whether personality trait adjectives corresponded to their current and past personality. Moreover, patients made a judgement about their current personality taking their relative's perspective. A control group of healthy elderly subjects (also with their relatives) allowed us to differentiate pathological discrepancies from normal aging. Two non-mutually exclusive hypotheses regarding the cognitive origin of anosognosia in AD were made. The lack of awareness of current personality in AD could be due to an absence of updating of the patients' personal knowledge, so that they rate themselves according to their premorbid personality (cf. Rankin et al., 2006) and/or it could derive from an impaired perspective taking ability (cf. Ruby et al., 2009). The second aim of our work was to explore in more detail the brain correlates of anosognosia for personality in AD using both neuroimaging and clinical tests. More globally, we wanted to use both behavioural and

neuroimaging data to explore whether the mechanisms that the CAM proposes to explain cognitive anosognosia could also explain anosognosia for personality.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Participants

A group of 18 AD patients (7 men) and a group of 18 healthy elderly controls (EC) (7 men), matched to the AD patients according to sex, age and education level (all $p>0.05$) were included in the study. Mean age was 75.3 ± 5.6 and 75.1 ± 7.1 years for AD patients and EC, respectively. Mean education level was 10.1 ± 3.3 years for AD patients and 12.0 ± 3.1 years for EC.

Probable AD patients were selected in the memory clinic of the University Hospital in Liège according to the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984). The diagnosis was based on interviews with the patient and a relative, neuropsychological assessments, and laboratory and neuroimaging data. None of the EC had any relevant medical history or used any centrally acting medication. The local ethics committee of the University of Liège approved the study. Informed consent was obtained from all the subjects included in the study, in accordance with the Helsinki declaration.

A Geriatric Depression Scale (GDS, 15-item version, Yesavage et al., 1982) administered to all participants in the study showed that the EC were not depressive (all scores were below the depression cut-off score of 6 points). As for the AD patients, only 2 patients had a score of 6 and all the others had lower scores. Group comparisons did not show any difference between AD patients and EC on the GDS (AD: 2.9 ± 1.8 ; EC: 2.9 ± 1.4 ; $U=157.5$, $p=0.9$). The global level of cognitive deficit was evaluated with the Mattis Dementia Rating Scale (DRS, Mattis, 1976). AD patients had lower scores than EC on the DRS (AD: 117.6 ± 12.4 ; EC: 136.8 ± 6.5 ; $U=29.5$, $p<0.0001$).

A 'normal range' for the score for anosognosia concerning current personality was derived from the assessments given by the EC and their relatives (see below). Accordingly, AD patients were allocated either to a group with anosognosia for their current personality (AAD patients) or to a group that was relatively conscious of their personality traits (CAD patients). The

threshold for anosognosia corresponded to the 95th percentile of the corresponding control–relative discrepancy score. Consequently, patients with a discrepancy score higher than 0.258 were considered as presenting anosognosia for their current personality. Among our population of 18 AD patients, 8 patients (6 men) met the criteria of anosognosia for personality and 10 patients (1 man) were considered as aware of their personality. The three groups (AAD patients, CAD patients and EC) were matched according to age (AAD: 73.5 ± 7.5 ; CAD: 76.7 ± 3.2 ; EC: see above; Kruskal-Wallis: $H=0.4$, $p=0.8$). The two groups of patients had similar cognitive impairments, as measured by the Mattis DRS (AAD: 115.7 ± 17.9 ; CAD: 119.1 ± 9.37 ; Mann-Whitney statistic: $U=32$, $p=0.5$). However, the CAD patient group had a lower level of education than the EC (AAD: 11.9 ± 3.1 ; CAD: 8.6 ± 2.8 ; EC: 12.0 ± 3.1 ; Kruskal-Wallis: $H=7.4$, $p=0.02$; post hoc comparison: $CAD < EC$, $p=0.03$).

A brief cognitive battery was also administered to the patients. Clinical descriptions of participants were obtained on the same day. The reading span test (Desmette *et al.*, 1995) was administered to evaluate working memory. Participants read series of sentences composed of 2 to 6 sentences and had to remember the last word of each sentence.

A word-pair learning task was administered to evaluate episodic memory. After an encoding phase of 20 word-pairs, participants were given a cue (the first word of each word-pair) and asked to retrieve the associated target word. In a subsequent recognition phase, participants chose from among five alternatives the target word that was presented during the encoding phase.

General knowledge in semantic memory was assessed by asking participants to give the word corresponding to a definition (20 definitions). In a second (recognition) part, each definition was presented with five possible alternatives.

The Hayling task (Burgess & Shallice, 1996; Andrés & Van der Linden, 2000) and the cognitive estimation task (Levinoff *et al.*, 2006) were used to assess executive functioning. The Hayling task evaluates the ability to inhibit a predominant semantic answer. Cognitive estimation consists in deducing an estimation of time, speed, weight or size from semantic knowledge.

Kruskal-Wallis tests and post hoc multiple comparisons were used to compare the performance of the AAD, CAD and EC groups. AAD and CAD patients had similar performance on the neuropsychological tests (see Table 7). Both subgroups presented deficits compared to EC in working memory, episodic memory and semantic memory tasks. Two tasks were used to evaluate executive functioning. In the Hayling task, there was a tendency towards impaired performance by the AAD patients compared to the EC, while the CAD patients did not differ from the EC. In the cognitive estimation task, CAD patients performed worse than EC.

Performance of AAD patients, CAD patients and EC on neuropsychological tests				
	AAD patients	CAD patients	EC	
Episodic memory cued recall	N = 8; 0.62 (1.40)	N = 9; 1.22 (2.28)	N = 18; 5.78 (4.57)	H (2,N=35) = 14.44; p < 0.0001 AAD = CAD; p=1 AAD < EC; p=0.004 CAD < EC; p=0.017
Episodic memory Recognition	N = 8; 10.62 (2.26)	N = 9; 9.89 (2.85)	N = 18; 15.06 (4.30)	H (2,N=35)=11.21; p= 0.003 AAD = CAD; p=1 AAD < EC; p=0.042 CAD < EC; p=0.011
<u>Semantic memory</u> Correct recall	N = 7; 3.42 (3.15)	N = 9; 2.33 (1.87)	N = 18; 7.67 (4.33)	H (2,N=34)=9.49; p= 0.008 AAD = CAD; p=1 AAD = EC; p=0.11 CAD < EC; p=0.017
Semantic memory Recognition	N = 7; 10.00 (3.11)	N = 9; 10.78 (2.22)	N = 18; 14.17 (3.05)	H (2,N=34)=10.56; p= 0.005 AAD = CAD; p=1 AAD < EC; p=0.019 CAD < EC; p=0.039
Executive function Hayling: penalty score	N = 8; 16.12 (9.19)	N = 10; 14.80 (11.50)	N = 18; 9.17 (5.64)	H (2,N=36)=5.41; p= 0.066 AAD = CAD; p=1 AAD = EC; p=0.096 CAD =EC; p=0.368
Executive function Hayling: time ^a	N = 8; 77.62 (31.54)	N = 10; 90.70 (44.07)	N = 18; 62.00 (33.08)	H (2,N=36)=2.84; p=0.241 AAD = CAD; p= 1 AAD = EC; p=0.78 CAD =EC; p=0.36
<u>Executive function</u> Cognitive estimation	N = 8; 9.87 (4.32)	N = 10; 14.10 (2.42)	N = 18; 7.89 (3.45)	H (2,N=36)=13.02; p= 0.001 AAD = CAD; p=0.127 AAD = EC; p=0.863 CAD >EC; p=0.001

Working memory Reading span ^b	N = 8; 7.37 (6.39)	N = 9; 9.44 (2.92)	N = 18; 15.25 (5.41)	H (2,N=33) =11.76; p= 0.002 AAD = CAD; p=1 AAD < EC; p=0.007 CAD < EC; p=0.035
Neuropsychological evaluation of anosognosic Alzheimer patients (AAD), conscious Alzheimer patients (CAD), and elderly control subjects (EC). The first column presents the domain evaluated. Second to fourth columns: performance of AAD, CAD and EC respectively (N= number of subjects included in the analyses, mean and standard deviation). Last column: statistical results of Kruskal-Wallis analyses and post hoc multiple comparisons. ^a Difference between part A and part B. ^b Number of correctly recalled words.				

Table 7: . Performance of participant groups on the neuropsychological tests

Finally, genetic information concerning the apolipoprotein (ApoE) epsilon4 allele was obtained for 7 AAD, 7 CAD and 11 EC participants. There were 3 AAD, 5 CAD and 5 EC who had ApoE epsilon4 allele(s). A chi-square was performed and showed that the presence of ApoE epsilon4 was independent of group (Pearson's chi-square=2.21; p=0.33).

3.2 Behavioural procedure

Anosognosia was evaluated by comparing the relative's and the subject's judgements in a personality assessment questionnaire (Clare et al., 2005; Salmon et al., 2008). The relatives' assessments were found to have good validity, regardless of the caregivers' family ties with the patients (Strauss et al., 1993), and were taken as a proxy for daily reality in the clinical domains of interest. The term 'subject' (S) will be used to refer to AD patients and their matched EC, and (R) refers to any relative.

3.2.1 Judgement of Personality

The personality assessment questionnaire was a questionnaire previously used in frontotemporal dementia by Ruby et al. (2007). The questionnaire is composed of 40 personality trait adjectives, chosen from Kirby and Gardner (1972). Subjects had to assess to what extent the adjectives corresponded to their own personality by choosing one of four possibilities ('not at all', 'a little', 'quite well', 'totally'). Moreover, the time period evaluated and the ability to take another person's perspective were

manipulated. First, the subjects (S) evaluated their own current personality (S1). For instance, they answered the question: 'Currently, am I aggressive?' Next, they judged their past personality (S1_before); 'Ten years ago, was I aggressive?' An interval of ten years was chosen to evaluate the predementia stage of AD in all patients. Finally, subjects had to take their relatives' perspective (PP) and put themselves in the shoes of their relatives, pretending to evaluate the subject's personality (PP1). In this condition, they answered the question: 'According my relative, am I aggressive?'

The questionnaire was also presented to the relatives. They received the instruction to evaluate the subject's current and past personality (R2 and R2_before). Concretely, they answered the questions: 'Currently, is the subject aggressive?' and 'Ten years ago, was the subject aggressive?'

The subjects' and relatives' answers were scored from 1 to 4 (1: 'not at all', 2: 'a little', 3: 'quite well' and 4: 'totally'). For each item, the difference between the answers provided by the subject and the relative was calculated and then the sum of absolute values for all differences was calculated for the 40 personality trait adjectives. The discrepancy score was the sum of differences divided by 120 (maximal difference possible). A series of six discrepancy scores (described below) were obtained.

A measure of anosognosia was obtained by the difference between the subject's answers for the current period and the relative's answers for the current period (S1-R2). The higher the discrepancy score, the less aware subjects were of their current personality. The second discrepancy score indexed change over time, as perceived by the relative. This was calculated as the difference between the relative's answers for the present and for the past (R2-R2_before). The higher the score, the more changes in the subject's personality in the past 10 years the relative reported. The third discrepancy score concerned self-evaluation of the change. The subject's answers for the present and past were compared (S1-S1_before). The higher the discrepancy score, the more changes between present and past behaviour the subject reported. The fourth discrepancy score evaluated dependency on the past and was obtained by the difference between the subject's answers for the present period and the relative's answers for the past period (S1-R2_before). A score close to zero indicated that the subject saw himself or herself as the relative had seen him or her 10 years before. The fifth discrepancy score concerned subjects' perception of their past personality. Subjects' answers for the past

period (S1_before) were compared to their relatives' answers for the past (R2_before). Higher scores meant that subjects saw their own past personality differently from their relatives' reports. The final discrepancy score concerned the ability to take another person's perspective. It consisted in the difference between the answers that the subject gave when taking a third-person perspective and the relative's answers for the present period. The closer the score was to zero, the better the subject was able to take the relative's viewpoint on the subject's personality.

3.2.2 Behavioural analyses

In order to examine the effect of normal aging on self-assessment of personality, data for EC were compared (using t-tests) to a 'zero' standard, corresponding to no difference between the values selected to obtain the discrepancy score in question. The discrepancy scores indexing anosognosia for AD patients (both AAD and CAD patients) and EC were compared with Mann-Whitney U-tests. Then, the discrepancy scores of AAD and CAD patients were compared to those of EC. In these comparisons, as the discrepancy scores were not normally distributed (according to the Shapiro-Wilk test), Kruskal-Wallis tests were used and post hoc planned comparisons were implemented to determine which group differed from the others.

3.3 Imaging procedure

3.3.1 PET scan acquisition

On the testing day, PET images were acquired in all subjects on a Siemens (ECAT EXACT HR) camera. Images of brain tracer distribution (scan duration 20 min) were obtained during quiet wakefulness with eyes closed, 30 min after an intravenous injection of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸FDG) (147 to 290 MBq) (Lemaire et al., 2002). Images were reconstructed using filtered backprojection including correction for measured attenuation and scatter using standard software.

Image analyses were performed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). The PET data were subjected to an affine and non-linear spatial normalization onto the SPM8 PET brain template. Then images were smoothed with a 12-mm full-width at half-maximum (FWHM) filter.

In a first step, PET images of the two groups of patients (AAD and CAD) were compared to those of the EC using proportional scaling by cerebral global mean values to control for individual variation in global ^{18}F FDG uptake. Brain regions with preserved metabolism in the two groups of AD patients were identified by a contrast showing areas with relatively increased activity in AD patients compared to controls (AAD patients > EC with inclusive mask CAD patients > EC) (see Yakushev et al., 2008). In this contrast, the region with the highest t-value was a sensorimotor cortical region [coordinates in MNI space: $-10 -22 62$] ($p < .05$ FWE corrected for multiple comparisons at voxel level). Raw individual FDG uptake values in this cluster were extracted using MarsBar (Brett, Anton, Valabregue, & Poline, 2002). Subsequently, SPM analyses were performed, with images being proportionally scaled to the sensorimotor activity. In addition, years of education and sex were introduced as covariates in the design matrices.

3.3.2 MRI acquisition

An anatomical image was acquired for each subject to try to improve the analyses by correcting metabolic measurement for partial volume effect (PVE). It consisted in a high-resolution T1-weighted image (3D MDEFT) with the following parameters: TR = 7.92 ms, TE = 2.4 ms, TI = 910 ms, FA = 15° , FoV = $256 \times 224 \times 176 \text{ mm}^3$, 1 mm isotropic spatial resolution (Deichmann et al., 2004).

The limited spatial resolution of PET does not allow an exact measurement of the local radiotracer concentration in brain tissue because of PVE. The measured concentrations in small structures are biased, showing a diminished true concentration. MRI structural images (with a high-resolution anatomical detail) is used for PVE correction by taking into account the regional proportion of brain structures such as cerebrospinal fluid, grey and white matter (Quarantelli, Berkouk, Prinster, Landeau, Svarer, & Balkay, 2004).

4. RESULTS

4.1 Judgement of Personality

The discrepancy scores obtained by the two groups of AD patients (AAD and CAD) and by the EC are presented in Table 8.

Discrepancy scores from personality assessment questionnaire in AD patients and comparison to normal aging		
	Mean (Standard deviation)	Comparison between groups (Kruskal-Wallis test)
Change over time	EC: 0.11 (0.06) CAD: 0.11 (0.07) AAD: 0.28 (0.10)	H (2, N=36) = 14.52, p < 0.0001 AAD > CAD, p=0.004 AAD > EC, p= 0.001 CAD = ED, p = 1
Self-evaluation of the change	EC: 0.09 (0.04) CAD: 0.10 (0.03) AAD: 0.11 (0.03)	H (2, N=36) = 1.37, p = 0.5
Dependency on the past	EC: 0.20 (0.07) CAD: 0.18 (0.04) AAD: 0.22 (0.08)	H (2, N=36) = 1.18, p = 0.55
Self-perception of the past	EC: 0.18 (0.09) CAD: 0.17 (0.05) AAD: 0.21 (0.07)	H (2, N=36) = 1.73, p = 0.42
PP according to the present	EC: 0.17 (0.04) CAD: 0.18 (0.02) AAD: 0.31 (0.05)	H (2, N=36) = 18.78, p < 0.0001 AAD > CAD, p=0.004 AAD > EC, p= 0.001 CAD = ED, p = 1
Mean and standard deviation for each discrepancy score, for elderly control subjects (EC), conscious Alzheimer patients (CAD), and anosognosic Alzheimer patients (AAD), respectively, in the second column. Results of analyses comparing AAD and CAD patients' and ECs' discrepancy scores are presented in the third column of the table.		

Table 8: Summary of analyses of discrepancy scores from the personality assessment questionnaire.

Anosognosia. The analysis of the discrepancy score measuring anosognosia (S1 versus R2) showed that the EC did not see themselves exactly as their relatives perceived them in the current period (EC: 0.17 ± 0.05 ; $t=16.01$, $p<0.001$). The comparison between EC and AD patients showed that anosognosia was greater for AD patients than for EC (AD: 0.24 ± 0.07 ; $U=71.0$, $p<0.05$). These results suggested that patients, as a group, were less aware of their current personality than EC. However, there was considerable variability

in the AD patients' anosognosia scores (range AD: 0.15–0.42; range EC: 0.07–0.26) that suggested heterogeneity in the group. We therefore divided the AD group into a subgroup of AD patients conscious of their current personality and another subgroup of AD patients showing anosognosia for their current personality. As mentioned above, according to a threshold of anosognosia determined from the EC data, 8 patients were anosognosic for their current personality (AAD patients) and 10 patients were not (CAD patients).

Personality changes. In EC, the score indicating a modification of personality, as perceived by the relative (R2 versus R2_before), was different from zero ($t=7.44$, $p<0.001$), indicating that a change in personality during the past ten years was likely to appear in normal elderly subjects. The scores were significantly different for the AAD, CAD and EC groups. AAD patients had a greater personality change than CAD patients and EC, while CAD patients and EC had similar values (see Table 8 and Figure 10). This suggested that the group of AD patients who were not aware of their current personality was also the group for which relatives reported the most personality changes. However, it is interesting to emphasize that individual values showed that three patients with significant personality changes were conscious of their current personality (Figure 11).

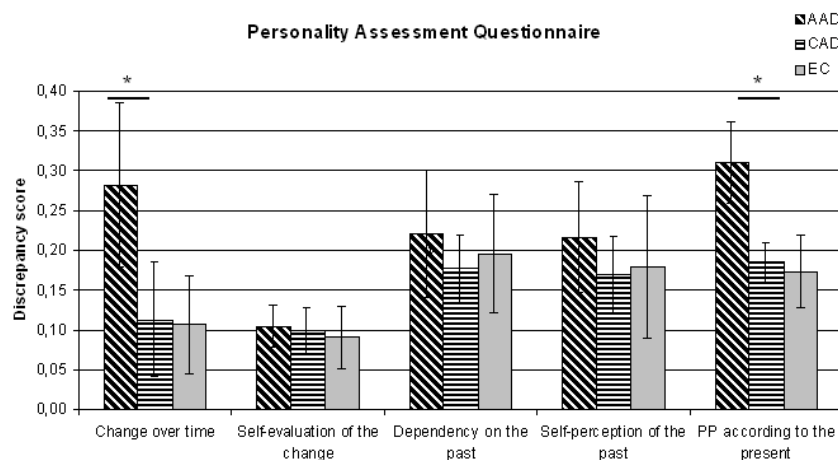


Figure 10. Five discrepancy scores obtained for anosognosic patients (AAD), conscious patients (CAD) and elderly control subjects (EC) using a personality assessment questionnaire. * = Comparison between the two groups significant with $p < .001$.

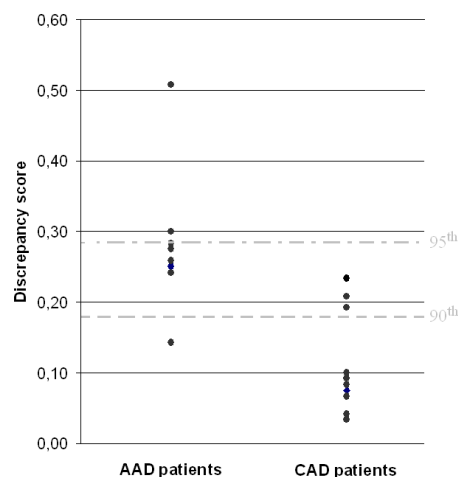


Figure 11. Plot of discrepancy score for personality change over the time reported by the relatives of anosognosic patients (AAD) and conscious patients (CAD) ($R2-R2_{before}$). Grey dashed lines represent the 90th and 95th percentiles of the discrepancy scores for elderly control subjects (EC).

Self-reported personality changes. The matching between the ECs' answers regarding their current and past personality (S1 versus S1_before) was not perfect, as revealed by the comparison with a standard ($t=9.85$, $p<0.001$). This was in keeping with the personality changes reported by the relatives, suggesting that EC perceived some changes in their own personality in an interval of ten years. The discrepancy scores for the AAD and CAD patients and EC did not differ ($p=0.5$). In other words, AD patients (AAD and CAD) reported a similar amount of change in their own personality as EC did. Accordingly, AAD patients did not report more changes, even though their relatives observed more personality changes than in the other two groups.

Dependency on the past. In keeping with the previous analysis, EC did not rely on their previous personality to provide current judgements (S1 versus R2_before), that is, they did not evaluate their current personality as their relatives perceived them ten years before ($t=11.15$, $p<0.001$). The discrepancy scores for AAD and CAD patients were similar to that for EC ($p=0.5$). Contrary to our expectation, AD patients did not describe their current personality as their relatives saw it ten years before.

Awareness of past personality. The ECs' perception of their past personality did not completely match their relatives' view for the same period ($t=8.49$, $p<0.001$). The comparison of the two groups of AD patients with the EC showed no group difference ($p=0.4$). Thus, the AD patients' judgement of their past personality (S1_before versus R2_before) was comparable to that of the EC.

Perspective taking. As revealed by the comparison of the ECs' discrepancy score (PP1 versus R2) with a standard, the EC could not take their relatives' viewpoint completely accurately ($t=16.0$, $p<0.001$). Between-group comparisons showed that AAD patients' perspective taking was impaired compared to CAD patients and EC ($p<0.001$). The abilities of the CAD patients were no different from those of the EC. This suggests that AAD patients found it more difficult to take their relatives' perspective in assessing their own current personality.

4.2 Imaging results

Combined analyses of cerebral metabolic activity and our measure of anosognosia made it possible to observe whether a specific pattern of

metabolic activity was associated with impaired awareness of personality in AD. In this context, the metabolic activity observed in patients with anosognosia (AAD patients) was compared with that of EC. To confirm that the regions evidenced were specific to AAD patients, this contrast was exclusively masked by the comparison of metabolic activity in CAD patients and in EC (AAD patients < EC with exclusive mask of CAD patients < EC). The results are summarized in Table 9 and Figure 12 and revealed three significantly hypometabolic areas in AAD patients: the left anterior dorsomedial prefrontal region [−18 52 18], the left inferior ventrolateral frontal area [−42 30 10] and the left anterior temporoparietal junction [−50 −38 26].

Hypometabolic cerebral areas specifically associated to anosognosia for personality in AD (AAD < EC with exclusive mask for CAD < EC)						
	Vox	x	y	z	Cluster-level P value (uncorrected)	Z-score
L. anterior dorsomedial prefrontal area	160	−18	52	18	0.037	4.18
L. inferior ventrolateral frontal gyrus	697	−42	30	10	0.038	4.17
L. temporoparietal junction	125	−50	−38	26	0.009	4.54
The stereotactic coordinates refer to the MNI space. L = left hemisphere; vox = number of voxels in cluster. AAD, CAD, and EC refer to anosognosic Alzheimer patients, conscious Alzheimer patients and elderly control subjects. The SPM{T} maps were thresholded at $P < .001$ at peak level and $P < .05$ at cluster level.						

Table 9. Hypometabolic cerebral areas specifically associated with anosognosia for current memory abilities in early Alzheimer's disease.

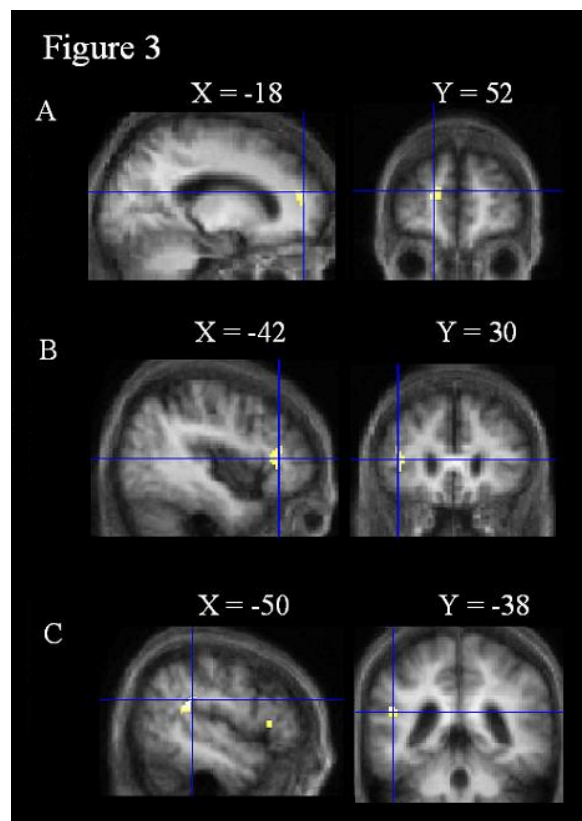


Figure 12. Impaired metabolic activity specifically observed in patients with anosognosia (AAD patients < EC with exclusive mask of CAD patients < EC). Significantly hypometabolic areas in AAD patients are reported in (A) the left anterior dorsomedial prefrontal region $[-18\ 52\ 18]$, (B) the left inferior ventrolateral frontal area $[-42\ 30\ 10]$ and (C) the left anterior temporoparietal junction $[-50\ -38\ 26]$. Results are displayed at the statistical threshold of $P < 0.0001$.

To determine how much our results are driven by PVE, complementary analyses were performed. Correction for PVE using PVElab (Quarantelli et al.; 2004; Svarer et al., 2005) showed that the hypometabolism observed in the left inferior ventrolateral frontal gyrus $[-46\ 24\ 14]$ remained significant and consequently was not induced by local atrophy in AD patients with anosognosia. All three regions will be tentatively discussed, but only the

ventrolateral frontal gyrus should be considered as a strong candidate contributing to awareness

5. DISCUSSION

Dementia entails a lot of changes in cognitive and non-cognitive domains. Regarding non-cognitive changes, recent studies have emphasized the importance of personality changes even in prodromal dementia (Meins & Dammast, 2000; Copeland et al., 2003; Lautenschlager & Förstl, 2007). Changes in personality can be considered as markers of the development of dementia syndromes (Balsis et al., 2005; Stepaniuk, Ritchie, & Tuokkoet, 2008). Loss of awareness of clinical changes occurring in subjects with mild cognitive impairment may constitute such a marker (Tabert et al., 2002). The problem of anosognosia in AD and its neural correlates have been largely explored for cognitive deficits (Starkstein et al., 1995; Mimura & Yano, 2006; Salmon et al., 2008; Rosen et al., 2010), but very few studies had previously explored anosognosia for non-cognitive aspects, such as personality modifications (Rankin et al., 2006). Our study explored the perception that AD patients have of their current personality and searched for the cognitive processes responsible for unawareness of current personality traits, with reference to the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004). We were also interested in the regional cerebral metabolic impairment (measured by FDG-PET) related to anosognosia for personality in AD.

The neuropsychological performances were not different among the two patients groups. Such a result might invalidate the adequation of the Cognitive Awareness Model for anosognosia concerning current personality. Alternately, our tests might not be ideal to capture the cognitive dysfunctions responsible for anosognosia. This will be further discussed using discrepancy scores and neuroimaging results.

5.1 Unawareness of current personality in AD is not explained by simple dependency on past personal knowledge

The relatives of AD patients reported personality changes, but only anosognosic patients (AAD patients) had experienced abnormally marked changes in their personality over 10 years. In contrast, conscious AD patients (CAD patients) experienced an evolution of their personality traits similar to

that observed in EC. Recently, Leicht et al. (2010) raised the issue of the relationship between anosognosia and level of change in the cognitive and behavioural domain. In this study, it may be that CAD patients are classified as 'conscious' because the personality traits we evaluated had not changed. So, even if the patients had impaired insight, they would still be able to evaluate their current personality by using their past self-knowledge without allowing anosognosia to be detected. By looking at the CAD patients' individual scores, we observed that, among the 10 CAD patients, the relatives of 3 reported significant personality changes (above the 90th percentile for the EC), suggesting that our group of CAD patients contained patients with and without personality changes (see Figure 11). Thus, it is unlikely that the CAD patients' awareness was merely an artefact of the absence of excessive personality changes.

The variety of questions included in the questionnaire allowed us to explore the processes associated with anosognosia in AD. The comparison of self-reported past and current personality (S1–S1_before) showed that, whatever the AD patients' level of anosognosia, they perceived the evolution of their personality across time in the same way as the EC did. This means that AAD patients failed to report the exaggerated personality changes observed by their relatives. Nevertheless, they did not systematically report fewer changes than EC either. Moreover, the AAD patients did not show globally impaired judgement since they were able to evaluate their past personality (S1_before–R2_before) as well as the EC could. Contrary to one of our initial hypotheses, the assessment of the current personality did not rely more on the past personality in the AAD group than in the EC group (S1–R2_before). These results do not support an interpretation of anosognosia as a single updating deficit, as previously suggested by researchers who postulated that AD patients simply assessed their current personality as similar to their premorbid personality (Klein et al., 2003; Mograbi et al., 2009; Rankin et al., 2006). In light of the CAM, our data suggest that AAD patients still have access to past information in the PKB, but that new information has been only partially and defectively consolidated. An initial explanation might be a failure of the comparator to efficiently detect mismatches between current and past personality and consequently to correctly update the PKB. Another possibility is that the PKB dysfunction impairs consolidation in long-term memory.

5.2 Unawareness of current personality and impaired perspective taking

A concomitant hypothesis to explain anosognosia for current personality in AD patients was impaired third-person perspective taking (Ruby et al., 2009; Salmon et al., 2005). Our results showed that AAD patients found it significantly more difficult than CAD patients and EC to take their relatives' perspective. The literature on self-development and self-esteem suggests that, from childhood to adulthood, individuals internalize others' beliefs about themselves (Pfeifer, Masten, Borofsky, Dapretto, Fuligni, & Liebermanet, 2009) and build mechanisms of comparison to others (Alaphilippe, 2008) to construct their own identity. Consequently, the ability to take the perspective of others is important in forming a self-perception that also takes into account a vision of oneself decentred from one's own viewpoint. The perspective taking deficit in AAD patients suggests that anosognosic patients cannot take their relative's viewpoint to modulate the assessment of their own personality by acknowledging certain changes even though they do not spontaneously perceive them.

5.3 Tentative neural correlates of anosognosia for personality in AD

In order to explore the neural correlates of anosognosia for personality in AD, we looked for hypometabolic areas that are specific to AAD patients (AAD patients < EC with exclusive mask of CAD patients < EC). Decreased cerebral activity was found in the left temporoparietal junction (TPJ) and in two left frontal areas (anterior dorsomedial prefrontal cortex and inferior ventrolateral frontal gyrus). Although one must be cautious with indirect relationships, it is interesting to tentatively relate those regions to modules in the CAM proposed by Morris and Hannesdottir (2004).

The TPJ has been associated with two main cognitive processes (Blanke & Arzy, 2005). First, several studies (Berlucchi & Aglioti, 1997; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 2001) have shown that the anterior part of the TPJ is involved in the capacity to create a body (or body part) representation of the self. In the same vein, a right insular lesion extending to the anterior TPJ was recently reported to be commonly observed in left hemiparetic patients with a disturbed sense of agency or of ownership (Karnath & Baier, 2010). The authors suggested that the region is involved in self-body scheme representation. Second, the posterior part of the TPJ has been associated with more abstract cognitive processes such as the distinction between self and

other people (Chaminade, Grèze, & Meltzoff, 2002; Kircher et al., 2000; Decety, Lamm, Batson, & Decety, 2007). Moreover, one study looking at anosognosia for cognitive impairment in AD reported a negative correlation between anosognosia level and metabolic activity located in the temporoparietal junction (Salmon et al., 2006). This was interpreted as reflecting the AD patients' impaired ability to flexibly recruit self and others' perspective taking. The hypometabolic area reported in our study is more anterior than that found by Salmon et al. (2006) and closer to the region associated with the creation of self-body part representation in previous studies. Consequently, we suggest that, in order to make self-judgements on personality, subjects need to remember self-memories that can include self-body information such as their usual body movements or frequently performed actions. Decreased anterior TPJ activity could correspond to a partial lesion of the self-knowledge module and more specifically of knowledge related to 'recent' self-action representations. In the context of the CAM, it could suggest a partial dysfunction of the PKB that disrupts the current self-representation.

Our analysis showed two frontal areas (anterior dorsomedial prefrontal cortex and left inferior ventrolateral frontal gyrus) with metabolic activity that is specifically impaired in AD patients with anosognosia for personality traits. Most studies of cognitive anosognosia in AD have also reported frontal dysfunction associated with lack of awareness. However, the areas mentioned include the right inferior frontal cortex (Starkstein et al., 1995; Vogel et al., 2005), the posterior/medial orbitofrontal cortex (Rosen et al., 2010), the dorsomedial prefrontal cortex (Mimura & Yano, 2006), the bilateral orbitofrontal cortex (Shibata et al., 2008) and the left superior frontal sulcus (Salmon et al., 2006). This diversity in coordinates may reflect the between-study difference in anosognosia scores (discrepancy score, post-diction versus performance, etc.) and in the cognitive tasks used to evaluate anosognosia. As the cerebral hypometabolism associated with anosognosia for cognition and personality seems to be located in different areas, it may indicate that the impaired cognitive processes involved in various kinds of anosognosia differ.

The anterior dorsomedial prefrontal cortex, where decreased activity was observed in anosognosic patients, corresponds to an area previously associated with self-evaluation (Carlage, Andreasen, & O'Leary, 2003; D'Argembeau et al., 2007; Fossati et al., 2003; Ochsner et al., 2004; Schmitz,

Kawahara-Baccus, & Johnson, 2004). Consequently, this area may be associated with self-evaluation at the level of the comparator in the CAM (Morris & Hannesdottir, 2004). The role of the comparator is to detect whether the current perception of the self matches past self-knowledge stored in the PKB. However, the same region has also been claimed to be involved in theory of mind (Happé et al., 1996; Gallagher et al., 2000; Wolf, Dziobek, & Heekeren, 2010). Even though the perception of others is important in the construction of the self (Pfeifer et al., 2009), each individual is unique. Thus, it is important to be able to distinguish oneself from others. Consistently, the behavioural data also favour a deficit in perspective taking ability in AAD patients. In the CAM, an impaired executive process associated with the comparator would make it difficult for AAD patients to take current self and other's perspective.

Finally, the last (and most consistent) hypometabolic area that characterized anosognosic patients was the left inferior ventrolateral frontal gyrus. In a recent review, Badre and Wagner (2007) have associated activity in this part of the inferior frontal gyrus to post-retrieval processes involved in the selection of the most appropriate information from among multiple active representations, with these representations being retrieved from different memories (episodic, semantic and working memory). According to the theoretical model of anosognosia, this result could suggest a deficit located at the level of the executive module. Consequently, the comparator would have difficulties selecting the information that best corresponds to the current state of personality in order to detect any mismatch between self-knowledge and working/episodic memory information.

5.4 Indications of personality changes in elderly controls

Based on the postulate that personality should be stable after the age of 30 (Costa & McCrae, 1988), studies on anosognosia have not always included elderly control subjects in their protocol (Strauss et al., 1993; Siegler et al., 1994). Recent studies of personality in aging have revised this position and qualified the notion of stability across the lifespan (Costa & McCrae, 2006; Roberts et al., 2006). One of the goals of our study was to observe both personality change and awareness of such change in normal aging. Indeed, we found that the evaluation of the ECs' current personality given by their relatives differed from the evaluation for the past (R2–R2_before). As for the ECs' awareness of their modification of personality, they reported changes in

their own personality (S1–S1_before). However, their current perception of their own personality did not perfectly match the description given by their relatives (S1–R2). Subjects did not preferentially rely on their previous personality to produce their current judgement (according to the discrepancy score S1–R2_before). Furthermore, ECs' evaluation of their own past personality was also slightly different from that given by caregivers (S1_before–R2_before). So, although some periods of life, such as adolescence and early adulthood, are more prone to change and other periods, such as late adulthood, correspond more to a search for stability (Costa & McCrae, 1989), recent aging studies, based on the Big-Five model, have reported an evolution of personality even in elderly adults. The Big-Five model postulates that personality can be described according to five fundamental dimensions (agreeableness, conscientiousness, neuroticism, openness and extraversion) and that each dimension synthesizes a group of more specific traits that correlate with each other (Digman, 1990). Typically, elderly people have a higher level of agreeableness and conscientiousness (self-discipline, carefulness, thoroughness, organization, deliberation and achievement) than younger people, but decreased levels of neuroticism, extraversion and openness to experience (Donnellan & Lucas, 2008; Roberts et al., 2006, Roberts & Mroczek, 2008; Terracciano et al., 2005; for a review, see McCrae et al., 2000). Our study did not aim to study specific facets of the personality but the results nevertheless support the concept of personality changes in normal aging.

One explanation of these differences between the ratings of the EC and their relatives is that self-evaluation is profoundly subjective. Depending on one's beliefs, status in society and lifestyle, one can see oneself differently from the way other people see one. In that context, individuals have an incentive to describe themselves as closer to the standard than they are in reality or to describe themselves according to an 'ideal self' which is more attractive with regard to others (Brandstadter & Greve, 1994; Martini & Dion, 2001).

To conclude, our study showed that, although personality evolves with age, greater changes can be observed in AD than in normal aging, and AD patients are not always aware of such changes. Analyses of discrepancy scores and metabolic activity in AAD patients suggested that anosognosia is not simply attributable to an impairment of self-knowledge updating and an absolute reliance on past information. Capitalizing on a theoretical model of

anosognosia (CAM), our metabolic data suggest that AAD patients have a dysfunction of the anterior TPJ that could modify self-representations. This result is corroborated by analyses of discrepancy scores that suggest that past self-knowledge is always accessible but only partially and erroneously updated. FDG-PET analyses also showed a decreased activity in the anterior dorsomedial prefrontal cortex that could reflect impaired function of the comparator during current self and other's perspective taking for evaluation, and diminished left inferior ventrolateral frontal activity that could impair selection of self-representations for the comparison process. Moreover, the behavioural data confirm that a deficit in perspective taking ability could be associated with anosognosia for current personality, as shown by the AAD patients' difficulties taking their relatives' perspective, as compared to CAD patients and EC. The decrease in brain activity in the anterior dorsomedial prefrontal region involved in theory of mind might support the hypothesis that a deficit affecting the ability to flexibly take the point of view of the current self and of others is involved in anosognosia for personality. Finally, the preserved ability of AD patients to provide adequate judgements of their past personality suggests that the metacognitive awareness module is not globally impaired. Further neuroimaging studies specifically testing brain activation during tasks targeting the different modules of the CAM will be useful to improve our knowledge of the processes commonly involved in anosognosia for personality.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the French Speaking Community Concerted Research Action (ARC-06/11-340). D.F. is funded by ARC 06/11-340. C.B. is a researcher in a Belgian InterUniversity Attraction Pole (IUAP6/29). F.C. is a Senior Research Associate, H.J. is a Research Assistant, and M.A.B. is a Logistic Collaborator at the National Fund for Scientific Research (FNRS).

Discussion générale

Le thème central qui a guidé notre projet de recherche a été celui de l'anosognosie. Ce concept fait référence à l'absence de conscience que peut manifester une personne par rapport à des déficits pourtant bien réels.

Alors que l'étude de l'anosognosie et celle de la conscience de soi constituent des thèmes largement abordés dans la littérature, ceux-ci restent cependant encore largement méconnus. Ainsi on ne trouve par exemple aucun consensus en ce qui concerne la définition de l'anosognosie. De même, les avis divergent toujours quant à ses origines cognitives, psychologiques et neurales. L'absence de conscience vis-à-vis de la maladie est rapportée dans des pathologies aussi variées que la présence de lésions cérébrales focales acquises de survenue brutale (AVC, traumatisme crânien, etc.), que les affections psychiatriques comme la schizophrénie, ainsi que dans le vieillissement pathologique comme les démences. La maladie d'Alzheimer n'est donc pas épargnée par ce symptôme.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, un modèle théorique a été proposé pour expliquer l'anosognosie. Il s'agit du modèle de conscience cognitive proposé par Agnew et Morris (1998) et révisé par Morris et Hannesdottir (2004). Notre projet de recherche visant à explorer les déficits cognitifs ainsi que le substrat neuronal associé à de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer a été largement guidé par ce modèle théorique. Le but que nous nous étions fixés était de tester et d'éprouver les différentes hypothèses avancées par ce modèle quant aux mécanismes de l'anosognosie. Enfin nous avons également exploré si le modèle pouvait être étendu à la compréhension de l'anosognosie pour d'autres domaines que celui de la cognition, tel que le domaine de la personnalité. Notons dès à présent que nous sommes bien conscients que ce modèle n'aborde pas toutes les facettes de l'anosognosie discutées dans la littérature.

La discussion ci-après présente un résumé des résultats obtenus au cours de nos différentes études. Une réflexion critique du modèle sera ensuite abordée. Finalement, sur base de ces réflexions, des propositions visant à améliorer le modèle seront envisagées.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES

Notre première étude avait comme objectif d'étudier les substrats neuronaux de la conscience de soi dans le domaine de la personnalité au cours du vieillissement normal. Plus précisément, nous avons tenté de déterminer si, chez les personnes âgées, la région préfrontale ventromédiale du cortex préfrontal (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC) qui est impliquée dans le jugement de soi recrutait le même réseau neuronal que chez les personnes jeunes. En effet, bien que les personnes jeunes et âgées activent la même région VMPFC lorsqu'ils évaluent leur personnalité (Ruby et al., 2009), l'éventualité qu'ils recrutent à partir de cette région un réseau cérébral distinct n'est pas exclue et n'a pas été explorée à ce jour.

Les données sur lesquelles nous avons basé notre travail étaient issues d'une étude préalable (Ruby et al., 2009) qui manipulait au travers d'un questionnaire de personnalité, à la fois la cible du jugement de personnalité (soi et une autre personne) et la perspective prise pour réaliser le jugement (première et troisième personne) dans une tâche d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez des personnes jeunes et âgées.

Des analyses d'interaction psychophysiologique évaluant la connectivité fonctionnelle au sein du cerveau ont permis de mettre en évidence le fait que certaines régions étaient communément co-activées avec le VMPFC chez les personnes jeunes et âgées. Ainsi sur base d'une perspective à la première personne, une co-activation est observée, dans les deux groupes de participants, avec le gyrus parahippocampique et le précunéus, suggérant que les deux groupes récupèrent des informations autobiographiques et ré-intègrent des informations contextuelles reliées à des événements passés personnels. Certaines co-activations spécifiques aux personnes jeunes ou âgées ont également été rapportées, suggérant que le jugement de soi n'est pas fondé sur les mêmes processus cognitifs selon l'âge. Un effet principal de l'âge montre que, par rapport aux personnes âgées, chez les personnes jeunes, le VMPFC est co-activé avec le gyrus lingual lors d'un jugement de soi, et ce quelle que soit la perspective prise pour établir le jugement. Ce résultat suggère que, chez les personnes jeunes, le jugement de soi est plutôt basé sur la récupération de détails visuels. Finalement, un effet d'interaction montre que chez les personnes âgées, le VMPFC est plus co-activé que chez les sujets

jeunes avec deux régions préfrontales quand ils jugent leur personnalité à partir de leur propre point de vue. La co-activation observée avec le gyrus précentral droit suggère que les personnes âgées récupèrent des informations sensori-motrices de bas niveau, alors que la co-activation observée pour la région orbitofrontale suppose une implication plus importante chez les personnes âgées des processus socio-émotionnels.

Cette étude montre que les personnes âgées sont capables d'évaluer leur personnalité tout comme les personnes jeunes, toutefois le réseau de connections cérébrales observé chez les personnes âgées suggère qu'elles recourent à des processus différents de ceux des personnes jeunes lorsqu'elles évaluent leur personnalité. Nous verrons de plus dans une étude suivante que la personnalité n'est certainement pas aussi « figée » chez la personne âgée que certaines observations antérieures le laissaient prévoir.

La seconde étude que nous avons réalisée avait comme objectif d'explorer les processus cognitifs associés à l'anosognosie, à la fois pour le domaine cognitif et comportemental, à partir du modèle de conscience cognitive (CAM) de Agnew et Morris (1998).

Un protocole expérimental incluant notamment un questionnaire de conscience de soi pour la mémoire (Memory Awareness Rating Scale- Memory Functioning scale ; Clare et al., 2002) et un questionnaire de jugement de personnalité (Ruby et al., 2007) a été délivré à un groupe de patients Alzheimer conjointement à l'administration d'une batterie d'épreuves cognitives. Les épreuves cognitives avaient été sélectionnées de façon à évaluer (autant que faire se peut) les différents processus cognitifs supposés être associés aux modules du modèle. Différentes analyses de régression ont été réalisées à partir de ces données afin d'évaluer si un ou plusieurs déficit(s) cognitif(s) pouvaient prédire l'anosognosie des troubles mnésiques et de la personnalité. Malheureusement, les résultats de ces analyses ne se sont pas avérés concluants.

Plusieurs explications ont été envisagées afin d'expliquer cette absence de résultats. Une série d'explications concerne directement les contraintes liées aux analyses de régression. Ainsi, les données dont nous disposons ne répondaient pas au critère de normalité exigé par les analyses. Malgré différentes tentatives, nous ne sommes pas parvenus à améliorer ce point pour toutes les variables. Aussi, de par le peu d'observations dont nous

dispositions *in fine* pour réaliser les analyses de régression, le nombre de prédicteurs qui pouvait entrer dans le modèle devait être limité. Bien que nous ayons tenté au maximum de réduire le nombre de prédicteurs que nous considérons comme indispensable en tant que représentants des différents modules du modèle théorique dans notre modèle statistique, nous ne sommes toujours pas parvenus à observer des résultats significatifs. D'autres explications, orientées vers un défaut de conception du protocole, ont également été envisagées. Nos analyses étant exploratoires, nous ne pouvons pas exclure que les données que nous avons introduites dans les différentes analyses, n'étaient en réalité pas pertinentes pour expliquer l'anosognosie. De même, il est possible que conjointement aux processus cognitifs, des processus non-cognitifs comme l'émotion, qui n'ont pas été évalués dans notre protocole de recherche interviennent dans la genèse de l'anosognosie avec un pouvoir explicatif important, voir même supérieur à celui des processus cognitifs. Ces observations nous amènent à souligner le manque de spécification concernant les processus cognitifs engagés dans le modèle CAM. Ce point sera abordé de façon plus détaillée dans la suite de notre discussion.

La troisième étude, issue en ligne directe de la précédente, avait pour objectif spécifique d'étudier l'anosognosie des déficits mnésiques chez les patients Alzheimer sur base du modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998).

Trois groupes de participants étaient inclus dans l'étude : un groupe de patients MCI dont le diagnostic évoluait dans les 24 mois qui suivaient vers une maladie d'Alzheimer probable (patients MCI-AD), un groupe de patients Alzheimer probables (patients AD) et un groupe de personnes âgées de contrôle. Un questionnaire d'évaluation du fonctionnement mnésique (Clare et al., 2002) évaluait l'anosognosie pour les capacités de mémoire, une batterie de tests cognitifs évaluait les différents modules du modèle (CAM) et enfin un examen fonctionnel par PET-scanner mesurait l'activité métabolique du cerveau. A partir d'un seuil déterminé sur base du score d'anosognosie au questionnaire d'évaluation du fonctionnement mnésique chez les personnes âgées de contrôle, les patients étaient répartis en fonction de leur niveau de conscience en patients conscients ou anosognosiques vis-à-vis de leurs capacités de mémoire.

Les analyses relatives à la batterie cognitive montrent que les patients, pour la plupart des épreuves, ont des performances plus faibles que les

personnes âgées. Toutefois, aucun test cognitif ne permettait de distinguer les groupes de patients entre eux, qu'il s'agisse des patients AD ou des patients MCI-AD. En conséquence, les déficits aux niveaux des modules de la mémoire de travail/mémoire épisodique, du comparateur et de la base de connaissances personnelles sémantiques explorés par nos tests peuvent difficilement expliquer l'anosognosie pour des capacités de mémoire chez les patients.

L'analyse de l'activité métabolique des patients en comparaison aux personnes âgées de contrôle permettait quant à elle de distinguer les patients anosognosiques et les patients conscients. Une diminution du métabolisme dans le cortex postéromédial était spécifiquement observée chez les patients anosognosiques MCI-AD et AD en comparaison aux personnes âgées de contrôle. Les données montrent également qu'avec l'évolution de la démence, le déficit métabolique présenté par les patients MCI-AD anosognosiques dans le cortex postéromédial va s'étendre au précunéus chez les patients AD anosognosiques.

Sur base des résultats comportementaux et des données de neuroimagerie, ainsi que des informations issues de la littérature, les hypothèses proposées par le modèle de conscience cognitive pour expliquer l'anosognosie vis-à-vis des troubles de mémoire ont été envisagées. Bien que le cortex postéromédial ait préalablement été associé à la mémoire épisodique et autobiographique, l'absence de différences aux tâches cognitives entre nos patients pour ces domaines ne permet pas de soutenir l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la mémoire épisodique et autobiographique pour expliquer l'anosognosie observée chez les patients (l'hypothèse d'anosognosie mnésique de Morris). De façon tout aussi intéressante, nos données ne confortent pas l'idée d'un défaut de mise à jour du module de connaissances personnelles, dans la mesure où nos deux groupes ne diffèrent pas quant à leur mémoire autobiographique, passée ou récente. Sur base de la littérature, le cortex postéromédial pourrait être envisagé comme une région associée au fonctionnement exécutif, où les informations actuelles et passées seraient rassemblées en vue d'être comparées par le système comparateur, potentiellement localisé dans des régions cérébrales antérieures. Les patients anosognosiques ne pouvaient pas être distingués des patients conscients sur base de leur dysfonctionnement exécutif, mais faute d'avoir testé les processus responsables de l'étape de comparaison, nous ne pouvons exclure l'hypothèse d'un dysfonctionnement du module exécutif pour expliquer l'anosognosie. Le modèle propose finalement qu'un dysfonctionnement au

niveau du dernier module du modèle puisse être responsable de l'anosognosie, mais il faudrait pour cela prouver que l'anosognosie s'étend à tous les domaines, ce qui n'est pas en accord avec la littérature.

Sur base de la littérature, nous postulons que, dans notre population de patients, l'anosognosie pour les habilités de mémoire est reliée soit à des déficits de haut niveau localisés au niveau de la connexion entre le module du comparateur et du système de conscience métacognitive, ce qui dégraderait l'information à destination de ce dernier.

La dernière étude que nous avons entreprise visait à tester si l'anosognosie de la personnalité pouvait être expliquée sur base du modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998).

Nous avons exploré cette question à partir d'un questionnaire de jugement de personnalité, et des données issues à la fois d'épreuves neuropsychologiques évaluant les différents modules du modèle théorique (CAM) et de l'examen du métabolisme cérébral au repos auprès d'un groupe de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer probable et d'un groupe de personnes âgées de contrôle.

A partir d'un seuil déterminé sur base du score d'anosognosie au questionnaire de personnalité chez les personnes âgées de contrôle, les patients étaient répartis en fonction de leur niveau de conscience en patients conscients ou anosognosiques par rapport à leur personnalité actuelle.

Sur bases des différentes conditions du questionnaire de personnalité, des scores différentiels ont pu être calculés afin d'explorer plus en profondeur les processus associés à l'anosognosie. Les résultats issus de la comparaison des scores entre les groupes ne supportent pas l'hypothèse que les patients anosognosiques se basent sur un self « pétrifié » (Mograbi et al., 2009) pour évaluer leur personnalité actuelle. Ils sont en effet capables de percevoir des changements au niveau de leur personnalité. Des déficits de capacité de prise de perspective ont été rapportés spécifiquement chez ces patients. Les patients anosognosiques présentent des difficultés lorsqu'ils évaluent leur personnalité à partir du point de vue d'une autre personne.

Les analyses relatives à la batterie de tests cognitifs n'ont pas permis de distinguer les patients anosognosiques des patients conscients. Ces

résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un dysfonctionnement spécifique au niveau des processus cognitifs évalués (par nos tests) pour expliquer l'anosognosie de la personnalité.

L'analyse de l'activité métabolique des patients en comparaison aux personnes âgées de contrôle permettait quant à elle de distinguer les patients anosognosiques et les patients conscients. Une diminution métabolique a été observée au niveau de la jonction temporo-pariétale (TPJ), ainsi que dans deux régions préfrontales, le cortex préfrontal ventro-médial et le cortex frontal inférieur gauche.

La diminution de l'activité cérébrale observée dans la portion antérieure de la jonction temporo-pariétale a été associée à un dysfonctionnement du module supportant les connaissances du propre corps et des actions. Cela prolonge l'hypothèse de la détérioration de la mise à jour des connaissances de soi, suggérant un dysfonctionnement au niveau de la base de données personnelles. Une diminution métabolique au niveau du cortex pré-frontal et ventrolatéral inférieur semble indiquer une altération du fonctionnement du comparateur exécutif qui empêche les patients Alzheimer anosognosiques de sélectionner l'information pertinente et de prendre la perspective actuelle de soi et des autres pour juger sa propre personnalité.

L'intégration de l'ensemble des résultats dans une discussion globale va maintenant nous permettre d'aborder différentes pistes de réflexions concernant la conscience de soi et l'anosognosie dans le vieillissement normal et au cours de la maladie d'Alzheimer. Le modèle de conscience de soi y sera largement discuté. Plus précisément, nous allons examiner chacun des types d'anosognosie proposés par le modèle. De plus, nous allons aborder certains aspects du processus de réflexion de soi qui ne sont pas intégrés dans le modèle de conscience cognitive et qui semblent cependant contribuer au processus de jugement de soi. Nous engagerons également une réflexion critique concernant certains points de notre protocole de recherche et des méthodes utilisées au cours de nos travaux. Finalement à partir de ces différentes réflexions, des propositions seront suggérées en vue d'améliorer le modèle de la conscience cognitive.

RÉFLEXIONS GÉNÉRALES

1. RÉFLEXIONS LIÉES À LA CONSCIENCE DE SOI ET À L'ANOSOGNOSIE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

1.1 Conscience de soi dans le vieillissement normal

La conscience de soi dans le vieillissement normal, évaluée à partir de la perception des personnes âgées pour elles-mêmes, ne correspond pas nécessairement à la perception qu'en ont les autres personnes, dont leur proche.

En effet, pour le domaine de la personnalité, nous observons dans notre étude 4 que les personnes âgées ne s'évaluent pas précisément comme leur proche les évalue. Cette observation n'est toutefois pas retrouvée dans le domaine mnésique. En effet, dans notre étude 3, les personnes âgées donnaient une évaluation de leur capacité de mémoire comparable à celle donnée par leur proche.

Ces données suggèrent que selon le domaine du self considéré, un biais de perception peut influencer le jugement des personnes âgées saines vis-à-vis d'elle-même et ce, particulièrement lorsqu'il s'agit d'évaluer une composante à connotation émotionnelle comme la personnalité.

Différentes perspectives peuvent être envisagées pour expliquer ce biais de perception. Une perspective cognitive, se référant au modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) peut être étayée par la présence d'un déficit de la mémoire épisodique. Les personnes âgées, présentant des déficits en mémoire épisodique (Schacter et al, 1991 ; Buckner, 2004) et une mémoire sémantique préservée (Nyberg et al., 1996), ne parviendraient pas à consolider suffisamment en mémoire à long terme les épisodes de vie récents et fonderaient principalement leur jugement à partir d'une base de connaissances personnelles de soi (PKB) fondées sur l'expérience passée. Selon cette explication, le biais de perception remarqué chez les personnes âgées devrait être observé à la fois pour le domaine de la mémoire et pour celui de la personnalité. Ce qui n'est toutefois pas soutenu par nos résultats. Une

perspective plus émotionnelle, rejoignant le modèle de mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Conway, 2009) peut également être envisagée. Selon cette hypothèse, la différence de point de vue entre les personnes âgées et leur proche en ce qui concerne les jugements sur la personnalité pourrait être induite par un objectif de préservation du self visant à conserver sa stabilité. Les difficultés rencontrées par les personnes âgées, sur un plan cognitif (et plus particulièrement la mémoire) ne seraient pas assez importantes pour mettre en péril la cohérence du self et nécessiter une révision de son self. La personne âgée s'évalue alors sur base d'un self cohérent avec les expériences plus anciennes.

Quelle que soit la cause de ce biais de perception, ces résultats montrent l'importance d'inclure, dans les études d'anosognosie intéressées par le vieillissement pathologique, un groupe contrôle de personnes âgées afin d'envisager la part du manque de conscience associée à un vieillissement normal de celle due à la démence.

1.2 L'anosognosie dans le vieillissement pathologique

La présence d'une anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer n'est pas systématique.

Nos deux dernières études rapportent que, globalement, les groupes de patients présentent une anosognosie tant pour le domaine de la mémoire (étude 3) que celui de la personnalité (étude 4). Cependant, nos études montrent également que, sur base d'un seuil d'anosognosie établi à partir de données de personnes âgées de contrôle, certains patients ont une conscience préservée de leur fonctionnement mnésique ou de leur personnalité actuelle alors que d'autres présentent une anosognosie dans ces domaines. Nous noterons que les patients présentant une anosognosie de la mémoire (étude 3), ne sont pas nécessairement ceux qui présentent une anosognosie de la personnalité (étude 4).

L'étude de la littérature rapporte en effet qu'une partie significative des patients affectés par la maladie d'Alzheimer ne présente pas de signe d'anosognosie. Ce symptôme n'est d'ailleurs pas considéré comme un critère diagnostique de la maladie. Cependant, sa présence a été largement étudiée dans la maladie et bien que la prévalence suggérée varie d'une étude à l'autre

(selon la méthodologie utilisée), il semble qu'on puisse l'observer chez certains patients dès les premiers stades de la maladie. Les patients inclus dans nos études étaient soit des patients qui évoluaient en maladie d'Alzheimer probable après un suivi de deux ans (étude 3), soit des patients qui étaient diagnostiqués à un stade débutant de la maladie (étude 3 et 4). Tant dans l'étude 3 que dans l'étude 4, nous observons des patients manquant de discernement en ce qui concerne leurs capacités mnésiques ou leur personnalité actuelle, ce qui soutient l'observation rapportée dans la littérature que l'anosognosie peut être observée dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (Starkstein et al., 2006 ; Henderson et al., 2000).

L'absence de résultats significatifs concernant les analyses de régression (étude 2) suggère que l'anosognosie ne peut pas être envisagée comme un continuum linéaire avec d'un côté de l'axe un état de conscience et de l'autre côté une anosognosie globale. Nous ne pensons néanmoins pas qu'il s'agisse d'un symptôme dichotomique. Comme le suggère la littérature, l'anosognosie peut être observée selon différents degrés d'atteintes (Reed et al., 1993 ; Vogel et al. 2005) et n'affecte pas nécessairement tous les domaines de la conscience (Agnew & Morris, 1998 ; Gil, 2001 ; Mograbi, 2009 ; Rankin et al., 2006). Ainsi il apparaît opportun d'étudier l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer en distinguant les patients conscients des patients anosognosiques (Reed et al., 1993 ; Starkstein et al., 1995 ; Vogel et al., 2005) afin de découvrir, pour le domaine exploré si un pattern de dysfonctionnement cognitif ou neuronal spécifique aux patients anosognosiques peut être retrouvé comme nous le rapportons dans nos études 3 et 4.

2. RÉFLEXIONS RELATIVES AUX TROIS TYPES D'ANOSOGNOSIE PROPOSÉS DANS LE MODÈLE DE CONSCIENCE COGNITIVE

Le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) n'a pas la prétention d'être parfait. Cependant à l'heure actuelle, il constitue le seul modèle qui ait été proposé dans la littérature afin d'expliquer les mécanismes de l'anosognosie cognitive au cours de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, ce modèle est influant dans la littérature et nous lui avons porté un intérêt particulier en tant que base théorique pour l'ensemble de nos projets de recherche.

Ce modèle postule qu'un individu évalue ses capacités mnésiques à partir de quatre modules distincts, qui font chacun appel à des processus cognitifs spécifiques. Un dysfonctionnement au niveau d'un des modules du modèle ou d'une connexion entre les modules peut empêcher l'individu de réaliser un jugement correct de ses performances. Plus précisément, le modèle décrit trois types d'anosognosie en fonction du module ou de la connexion entre modules qui est déficitaire. À la lumière de ce modèle, nous pouvons dès à présent constater la complexité du sujet que nous abordons dans nos travaux.

Les différentes causes de l'anosognosie proposées par le modèle ont respectivement été envisagées au niveau du domaine de la mémoire (étude 3) et de celui de la personnalité (étude 4) à partir d'épreuves neuropsychologiques mais aussi de l'étude des substrats neuronaux de l'anosognosie. Une réflexion concernant chacune de ces hypothèses (anosognosie mnémonique, exécutive et primaire) est menée dans la suite de ce point.

2.1 Réflexions relatives à l'anosognosie mnémonique

Selon Agnew et Morris (1998) l'anosognosie mnémonique est déterminée par un déficit se situant au niveau de la mémoire à long terme. Soit les informations sémantiques stockées dans la base de connaissances personnelles ne sont plus accessibles au comparateur (déficit du PKB), soit les informations actuelles ne sont pas consolidées dans la base de connaissances personnelles et ne sont dès lors pas accessibles à long terme à la conscience (déficit de mémoire épisodique). Dans ce dernier cas, seule une conscience temporaire du déficit limité à une courte période de temps après que la tâche ait été réalisée reste possible.

Différentes données nous ont permis de tester l'hypothèse d'un déficit d'accès au PKB chez les patients anosognosiques :

Sur base des performances de mémoire épisodique autobiographique, nous ne sommes pas parvenus à montrer un déficit spécifique de mémoire autobiographique chez les patients anosognosiques par rapport aux patients conscients tant dans l'étude de la conscience de la mémoire (étude 3) que dans celle de la personnalité actuelle (étude 4), certains patients étant communs aux deux études.

De même en ce qui concerne l'étude de la conscience de la personnalité (étude 4), les patients anosognosiques pour leur personnalité actuelle se sont montrés tout aussi capables que des personnes âgées de contrôle d'évaluer leur personnalité passée suggérant qu'ils conservent un accès à leurs connaissances personnelles passées.

L'hypothèse d'un déficit de mémoire épisodique a également été envisagée :

Sur base des performances des participants à une épreuve de mémoire épisodique (Souchay et al., 2007), nos données montrent que l'ensemble des patients de nos études 3 et 4 (MCI-AD et AD) sont déficitaires par rapport à des personnes âgées de contrôle. Par contre, les patients présentant une anosognosie de type mnésique ou concernant la personnalité, ne peuvent pas être distingués des patients conscients sur base de ce déficit.

De plus, dans l'étude de l'anosognosie de la personnalité (étude 4), nous observons premièrement que les patients ne donnaient pas une évaluation de leur personnalité actuelle particulièrement basée sur leur personnalité passée. Ce qui suggère que la base de connaissances personnelles soit mise à jour, au moins de manière partielle, mais peut-être avec des données en partie erronées. En effet si les patients affichaient une absence complète de mise à jour des informations récentes en mémoire à long terme, alors l'évaluation qu'ils donneraient de leur personnalité actuelle correspondrait à celle qu'ils donnaient pour leur personnalité passée. Ce qui n'est pas rapporté par nos données.

Toujours dans cette étude, un hypométabolisme cérébral chez les patients anosognosiques était rapporté au niveau de la jonction temporo-pariétale (TPJ). Sur base de la littérature (Berlucchi & Aglioti, 1997 ; Karnath & Baier, 2010 ; Ruby & Decety, 2001 ; Vogeley et al., 2001) nous pensons que la diminution d'activité dans cette région pourrait correspondre à une lésion partielle des connaissances reliées aux représentations de ses propres actions pour le présent. Nous postulons que cette réduction d'activité affecte une partie des représentations actuelles de soi dans le PKB.

Dans l'optique de l'hypothèse d'un déficit localisé au niveau du module mémoire de travail/mémoire épisodique du modèle, l'intégrité de la mémoire de travail a également été explorée :

Dans l'étude de la conscience de la mémoire (étude 3), l'ensemble des patients, à l'exception des patients anosognosiques MCI-AD, avaient des performances de mémoire de travail déficitaires par rapport aux personnes âgées de contrôle. De manière similaire, l'ensemble des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer probable dans l'étude 4 montraient des performances déficitaires en mémoire de travail. Cependant, dans aucune des deux études il n'a été possible de distinguer les patients anosognosiques des patients conscients sur base de ce déficit, suggérant qu'un déficit de mémoire de travail ne pouvait pas expliquer l'anosognosie observée à la fois pour le domaine de la mémoire et celui de la personnalité.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la perte d'accès à la base de connaissances personnelles ne peut pas être invoquée pour expliquer l'anosognosie ni de la personnalité, ni de la mémoire. Toutefois, nous observons qu'une mise à jour partiellement erronée des informations contenues dans cette base de connaissances personnelles pourrait contribuer à fausser la perception des patients pour leurs déficits actuels. Ce défaut de mise à jour de la base de connaissances personnelles est supporté dans des études précédentes qui étaient dédiées à la mémoire (Ansell & Bucks, 2006 ; Graham et al, 2005 ; Mimura, 2008,) ainsi qu'à la personnalité (Klein, Cosmides, & Costabile, 2003 ; Rankin et al., 2005).

2.2 Réflexions relatives à l'anosognosie exécutive

Selon Agnew et Morris (1998), l'anosognosie exécutive est déterminée par un déficit au niveau du module exécutif où est logé le comparateur. Le comparateur ne serait plus en mesure de comparer l'adéquation entre les informations passées et récentes.

Le modèle ne présente pas de manière détaillée la manière dont procède le comparateur pour effectuer ses jugements d'adéquation entre les informations passées et récentes. Nous postulons qu'il utilise des fonctions exécutives afin de récupérer des informations, issues à la fois du passé et du présent. Et qu'ensuite, d'autres processus exécutifs de traitement de

l'information lui permettraient d'établir la comparaison des informations sélectionnées.

Sur base de cette conception du comparateur, différents tests exécutifs ont été administrés aux participants ayant réalisés notre protocole de recherche afin d'évaluer l'intégrité de ces processus. Les résultats obtenus diffèrent d'une étude à l'autre :

L'étude sur la conscience de mémoire (étude 3) montre que seuls les patients Alzheimer anosognosiques présentaient des performances exécutives déficitaires aux tâches de Hayling (Burgess & Shallice, 1996 ; Andrès & Van de Linde, 2000) et d'estimation cognitive (K-Levinoff et al., 2006) par rapport au groupe de personnes âgées de contrôle.

Dans l'étude de la conscience de la personnalité (étude 4) seuls les patients conscients présentent un déficit au niveau de la tâche d'estimation cognitive par rapport au groupe de personnes âgées de contrôle. Cependant, dans aucune des deux études, les performances des patients anosognosiques et des patients contrôles n'étaient différentes.

Ces données suggèrent que l'anosognosie ne peut être expliquée à partir des performances exécutives évaluées, dans nos études, ce qui ne conforte pas l'hypothèse largement soutenue dans la littérature d'un lien entre anosognosie et dysfonctionnement exécutif (Lopez et al., 1994 ; Michon et al., 1994 ; Ott et al., 1996).

Certaines études ont suggéré que l'anosognosie ne soit en réalité que la traduction d'un déficit plus global de jugement. Si c'était le cas, les capacités de jugement des patients devraient être altérées dans d'autres domaines que celui évaluant la conscience de soi.

Notre tâche d'estimation cognitive (Levinoff et al., 2006) ne confirme pas cette proposition. En effet, dans notre étude sur la conscience de la mémoire (étude 3), nous observons que les patients MCI-AD anosognosiques ont des performances équivalentes au groupe de personnes âgées de contrôle. Un résultat similaire est rapporté dans notre étude de la conscience de la personnalité (étude 4) chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer qui sont anosognosiques en ce qui concerne leur personnalité actuelle.

De même, dans l'étude de l'anosognosie de la personnalité, (étude 4), nous observons, à partir du score différentiel d'évaluation de soi dans le passé, que les patients anosognosiques pour leur personnalité actuelle sont capables d'estimer leur personnalité passée.

Dans l'ensemble ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'un déficit global de jugement chez nos patients. L'anosognosie observée chez nos patients ne serait donc pas induite par un déficit global de leur capacité à établir un jugement.

Les données issues de l'analyse du métabolisme cérébral au repos nous ont également permis d'aborder l'hypothèse d'une anosognosie exécutive.

Dans l'étude de la conscience de la mémoire (étude 3), nous avons démontré que l'activité du cortex cingulaire postérieur (PCC) est déficitaire chez les patients MCI-AD et Alzheimer anosognosiques. Le PCC est activé dans des tâches de jugement de soi (D'Argembeau et al., 2008 ; Johnson et al., 2002). Northoff et al. (2006) ont suggéré que cette région soit impliquée dans l'intégration exécutive d'informations autobiographiques. Sur base des données de cette littérature, nous suggérons que cette région pourrait représenter une zone de transit où sont stockées les informations issues du présent et du passé, avant d'être comparées entre elles. Par conséquent, une diminution de l'activité métabolique dans cette région perturberait le bon fonctionnement du comparateur.

2.3 Réflexions relatives à l'anosognosie primaire

Selon Agnew et Morris (1998) l'anosognosie primaire est déterminée par un déficit localisé soit au niveau du module métacognitif lui-même, soit au niveau de la connexion entre le comparateur et le module métacognitif. Dans le premier cas, une anosognosie généralisée à l'ensemble de la conscience est observée. Dans le second cas, le module de métacognition demeure toujours capable de fonctionner, mais la qualité de l'information reçue par le comparateur et à partir de laquelle il se base pour délivrer son message n'est pas précise et ne permet pas qu'un jugement correct concernant le domaine spécifique traité par le comparateur puisse arriver à la conscience.

Les analyses que nous avons effectuées à partir des données neuropsychologiques ne nous permettent pas de tester cette hypothèse de manière directe. En effet il serait utile de réaliser des analyses complémentaires afin d'évaluer si dans l'étude de la conscience de la mémoire, les patients anosognosiques manquent également de discernement lorsqu'ils évaluent leur personnalité actuelle (étude 3). Et, inversement, pour l'étude de la conscience de la personnalité (étude 4), il serait intéressant d'étudier si ces patients présentent également une anosognosie de leurs déficits mnésiques.

De manière indirecte certaines de nos données ne supportent néanmoins pas l'hypothèse d'un déficit au niveau du module métacognitif lui-même.

Dans l'étude de la conscience de la personnalité (étude 4), les patients considérés comme anosognosique pour leur personnalité actuelle sont capables d'évaluer leur personnalité passée. Si un déficit du module de conscience métacognitive était responsable de leur anosognosie, il est fort peu probable qu'ils puissent être en mesure d'effectuer un tel jugement. De plus, de nombreux auteurs ont souligné que les patients avec une maladie d'Alzheimer ne sont pas anosognosiques pour tous leurs déficits. Ainsi l'hypothèse d'un dysfonctionnement au niveau de la connexion entre le module du comparateur de capacités mnésiques et celui du système métacognitif serait plus plausible.

Pour conclure ce point concernant les types d'anosognosie proposés dans le modèle de conscience cognitive, nos études démontrent que la batterie de tests neuropsychologiques utilisée pour évaluer les différents modules du modèle ne permet pas de mettre en évidence un profil cognitif déficitaire spécifique expliquant l'anosognosie. Ce constat est conforté à la fois par l'absence de résultats significatifs dans nos analyses de régression chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (étude 2), et par les deux études (étude 3 et 4) ayant explorés la conscience de la mémoire et de la personnalité sur base du protocole expérimental établi dans l'étude 2. Néanmoins l'étude du substrat neuronal de l'anosognosie de la mémoire et de la personnalité montre que des profils de déficits métaboliques spécifiques peuvent être associés aux patients anosognosiques en comparaison aux patients conscients. Pour le domaine de la mémoire (étude 3), un déficit métabolique du PCC est observé chez les patients anosognosiques et pourrait supporter l'hypothèse

d'une anosognosie exécutive. L'hypométabolisme du PCC, que nous considérons comme étant une région de stockage des informations récupérées en mémoire, affecterait l'efficacité du comparateur en diminuant l'accès communs des informations issues du présent et du passé qui y sont stockées en vue d'être comparées.

3. LE SUBSTRAT NEURONAL DE L'ANOSOGNOSIE DE LA MÉMOIRE ET DE LA PERSONNALITÉ

La plupart des études en imagerie cérébrale qui ont étudié l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer ont associé la présence d'anosognosie avec celle d'une atteinte des lobes frontaux. Dans nos études 3 et 4, nous avons exploré le substrat neuronal de l'anosognosie de la mémoire et de la personnalité sur base de l'étude du métabolisme cérébral de patients pré-démenciels (MCI-AD), de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer probable et de personnes âgées de contrôle.

Notre étude concernant l'anosognosie de la mémoire (étude 3) a mis en évidence l'importance du cortex postérieur médial (PCC) pour l'anosognosie. Plus précisément, en comparaison aux patients MCI-AD conscients et aux personnes âgées de contrôle, les patients MCI-AD anosognosiques montraient un hypométabolisme cérébral localisé dans le gyrus cingulaire postérieur. Chez les patients Alzheimer anosognosiques, un hypométabolisme cérébral localisé dans la même région et étendu au précunéus était également observé en comparaison aux patients Alzheimer conscients et aux personnes âgées de contrôle. Ces données nous conduisent à postuler que l'anosognosie pour la mémoire est reliée à un déficit de haut niveau impliquant une anosognosie de type exécutive ou d'accès au système de conscience métacognitive. Dans le contexte d'une anosognosie exécutive, le PCC correspondrait à une zone de travail où les informations récentes et passées y sont stockées en vue d'être comparées. Cette conception du PCC est notamment fondée sur la proposition de Northoff et al. (2006), selon laquelle le PCC est impliqué dans l'intégration exécutive des informations autobiographiques. Dans le cas alternatif, l'hypométabolisme du PCC serait interprété comme un déficit au niveau du transfert du résultat de la comparaison de

capacités mnésiques au module du système de conscience métacognitive. Cette hypothèse serait soutenue par les études ayant également observé l'implication de cette région dans des tâches de jugement explicite à propos de la propre personnalité (D'Argembeau et al., 2008 ; Kircher et al., 2000 ; Lou et al., 2004 ; Yaio et al., 2009) ou d'études suggérant que cette région s'occupe du traitement explicite des informations qui sont amenées à la conscience (Dehaene et al., 2006).

Les résultats obtenus sont toutefois différents dans l'étude de l'anosognosie de la personnalité (étude 4). Nous rapportons des déficits métaboliques cérébraux spécifiques aux patients anosognosiques atteints d'une maladie d'Alzheimer probable, par rapport à des personnes âgées de contrôle et en comparaison aux patients conscients, au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche (TPJ), et de deux régions frontales (la région préfrontale dorso-médiale antérieure gauche et le gyrus frontal ventrolatéral inférieur gauche). Nous suggérons que la présence du déficit métabolique de la TPJ correspond à une anosognosie mnésique se marquant par une lésion partielle du module de la base de connaissance personnelle et plus spécifiquement des connaissances reliées aux représentations de ses propres actions récentes. Cette hypothèse est soutenue par les études ayant explorés la représentation de l'action de soi (Ruby & Decety, 2001 ; Vogeley et al., 2001). Sur base de l'hypométabolisme de la région préfrontale médiale antérieure gauche, nous proposons que l'anosognosie puisse également être de type exécutive. L'activité de cette région a été associée à la théorie de l'esprit (Gallagher et al., 2000 ; Happé et al., 1996 ; Wolf et al., 2010). Nous pensons donc que l'hypoactivité de cette région est associée à des difficultés de prise de perspective chez les patients anosognosiques. Finalement, nous suggérons que l'hypométabolisme du gyrus frontal ventrolatéral inférieur gauche, peut également soutenir l'hypothèse d'une anosognosie exécutive. Le rôle de cette région serait différent de la précédente. Un déficit métabolique à ce niveau serait responsable de difficultés dans la sélection des informations actuelles et passées qui doivent être comparées.

Dans ces études distinctes, nous n'observons pas de profil hypométabolique commun. Cette observation suggère que des déficits métaboliques cérébraux différents participent à l'anosognosie de la mémoire

et de la personnalité. Cette suggestion reste néanmoins à confirmer dans des études ultérieures.

Seule notre étude concernant l'anosognosie de la personnalité (étude 4) rapporte un lien avec les régions frontales. L'hypothèse d'un lien entre le dysfonctionnement de la conscience et cortex frontal a été soulevée dans de nombreuses études dédiées à l'anosognosie de la mémoire (Hanyu et al., 2008 ; Harwood et al., 2005 ; Mimura & Yano, 2006 ; Reed et al., 1993 ; Shibata et al., 2008 ; Starkstein et al., 1995). Les régions qui y sont rapportées sont cependant différentes de celles que nous trouvons pour la personnalité. Effectivement dans la littérature, les régions frontales aussi diverses que le cortex frontal inférieur droit (Starkstein et al., 1995; Vogel et al., 2005), le cortex orbitofrontal médial/postérieur (Rosen et al., 2010), le cortex préfrontal dorsomédial (Mimura & Yano, 2006), le cortex orbitofrontal bilatéral (Shibata et al., 2008) et le sulcus frontal supérieur gauche (Salmon et al., 2006) ont été observées. La diversité de ces régions peut être induite par des différences de protocole entre les études, notamment des différences concernant le calcul des scores d'anosognosie ainsi que les tâches cognitives exactes utilisées pour évaluer l'anosognosie. Cette absence de recouvrement entre les régions frontales observées dans notre étude et celle issues de la littérature sur l'anosognosie de la mémoire supporte à nouveau la proposition formulée précédemment selon laquelle ces deux types d'anosognosie seraient sous-tendues par des régions cérébrales distinctes.

4. IMPLICATION DE PROCESSUS NON-COGNITIFS DANS LE JUGEMENT DE SOI

A partir d'une étude démontrant que les personnes âgées étaient capables, tout comme les personnes jeunes, d'évaluer leur propre personnalité et de surcroît que la même région cérébrale (le cortex préfrontal ventromédiale, VMPFC) était active au cours du processus d'établissement d'un jugement de soi dans les deux groupes (Ruby et al. 2009), notre première étude suggère que le réseau cérébral, qui est recruté par le VMPFC, est différent selon l'âge. Sur base des régions recrutées par le VMPFC chez les personnes âgées, nous suggérons que ces personnes se basent plus sur des processus émotionnels que les personnes jeunes lorsqu'elles jugent leur personnalité.

Dans le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998), le facteur émotionnel n'est pas considéré. En effet le modèle de conscience cognitive a été élaboré, comme son nom l'indique, sur une base purement cognitive, où seuls des processus rationnels de réflexion, de perception d'informations, de récupération d'informations personnelles sont nécessaires au bon fonctionnement du modèle. Les trois types d'anosognosie proposés par le modèle sont d'ailleurs expliqués uniquement par un dysfonctionnement au niveau de l'un des modules du modèle ou des connexions les reliant, sans que des facteurs psychologiques ne puissent interférer sur le raisonnement.

Néanmoins, notre première étude (étude 1) laisse entendre que l'être humain fonctionne sur base de processus plus complexes que des jugements purement rationnels. Les études dévolues aux domaines de l'émotion sont en accord avec ce principe. Le contexte émotionnel influence notre mémoire, nos réactions, nos pensées, etc. Le modèle de mémoire de soi, proposé par Conway et Pleydell-Pearce (2000) et révisé par Conway (2009), est clairement fondé sur cette perspective. Ainsi Conway (2009), propose que le self de travail soit constitué d'un système de buts/objectifs qui contient l'ensemble des buts que l'individu s'est fixé ainsi que ses désirs et ses motivations et suggère que ce système de buts/objectifs influence l'ensemble des aspects de la mémoire autobiographique.

Dans le cadre de notre étude 2, nous proposons également que l'absence de résultats significatifs notée pour nos analyses de régression puisse s'expliquer par le fait que l'anosognosie, dans le contexte d'une maladie d'Alzheimer débutante, soit induite par des facteurs non-cognitifs, n'ayant pas été évalués dans notre protocole expérimental. Ces facteurs non-cognitifs pourraient par exemple concerner les émotions, les buts visés par l'individu, le contexte social dans lequel l'individu évolue. Leur part d'explication dans l'anosognosie pourrait être plus importante que celle d'un dysfonctionnement cognitif. Cette hypothèse rejoint la proposition notamment soutenue par Clare (2002) qui intègre une explication psychologique et physiologique de l'anosognosie et suggère que l'anosognosie soit chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante l'expression de réponses psychologiques adaptatives construites dans une situation sociale particulière et dans un contexte neurologique basé sur des déficits cognitifs.

Sur base de ces réflexions, nous proposons que le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) soit être adapté pour intégrer, en

plus des processus cognitifs, des processus psychologiques, telle que l'émotion.

5. IMPLICATION DU REGARD DES AUTRES DANS L'ÉVALUATION DE SOI

L'hypothèse avançant qu'un déficit de prise de perspective soit associé à l'anosognosie a été initialement introduite par Salmon et al. (2005) et explorée par Ruby et al. (2009). Dans son étude, Ruby et al. (2009) suggèrent que le déficit de prise de perspective observé chez les patients n'intervient pas directement dans l'anosognosie de la personnalité au cours de la maladie d'Alzheimer.

Les études développementales suggèrent par ailleurs que la capacité de se percevoir au travers des autres personnes est nécessaire à la construction de sa propre identité (Martini and Dion, 2001). L'individu peut alors se distinguer des autres en tant qu'être unique avec des pensées et des capacités qui lui sont propres. De même, il peut utiliser les connaissances et croyances qu'ont les autres individus concernant sa personne afin de construire son identité et donc son self. Cette faculté à se décentrer de soi est donc perçue comme un atout tout au long de la vie de l'individu pour l'évaluation et la construction de soi.

Nous avons à notre tour exploré l'hypothèse introduite par Salmon et al. (2005) dans notre étude concernant la conscience de la personnalité (étude 4). Les résultats ont démontré que les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer qui présentaient une anosognosie de leur personnalité actuelle éprouvaient des difficultés significatives à adopter le point de vue de leur proche pour s'évaluer. Nous suggérons que ce déficit de prise de perspective, chez les patients anosognosiques, pourrait intervenir dans le manque de discernement des patients quant à leur personnalité actuelle. Nous pensons que la capacité à prendre le point de vue d'une autre personne peut en effet permettre de prendre conscience de difficultés qui, d'un point de vue plus spontané et personnel, ne serait pas considérée comme telles. Les patients anosognosiques étant déficitaires en ce qui concerne cette aptitude, ne seraient donc pas capables de considérer le point de vue des autres pour moduler leur jugement sur eux-même.

Dans cette même étude (étude 4), la question de la capacité de prise de perspective pour la conscience de soi a été abordée sur base d'un hypométabolisme observé dans une région antérieure médiale préfrontale du cortex chez les patients anosognosiques et qui a été préalablement observée dans la métacognition (Théorie de l'Esprit). Ce résultat conforte celui obtenu à partir des données comportementales.

Sur base de ces données, il semble indiqué d'associer aux autres processus impliqués dans le jugement de soi, un processus de prise de perspective. Le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) n'a pas envisagé cette possibilité. Dans le modèle de la mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Conway, 2009) le regard que les autres ont par rapport à l'individu est représenté au niveau du self de travail et plus spécifiquement dans le système de buts/objectifs. Selon Higgins(1996), un certain nombre de buts contenus dans ce système sont reliés à un « self déterminé » correspondant à ce que les autres et la société en général attendent de l'individu.

6. IMPLICATION DE CONNAISSANCES GÉNÉRALES NON-RELIÉES À SOI DANS LE JUGEMENT DE SOI

En ce qui concerne le modèle de conscience cognitive, ni Angew et Morris (1998), ni Morris et Hannesdottir (2004) n'ont intégré de manière claire les connaissances sémantiques. Le modèle semble suggérer que le jugement de soi repose seulement sur la comparaison d'informations épisodiques récentes et de souvenirs autobiographiques.

Actuellement, la littérature suggère que la mémoire autobiographique ne soit pas exclusivement épisodique. Selon la conception de Tulving (1985) des souvenirs de nature sémantique sont également contenus dans cette mémoire. Il s'agit de souvenirs reliés à soi qui sont décontextualisés.

Conway et Pleydell-pearce (2000) rejoignent cette conception de la mémoire autobiographique dans la présentation de leur modèle de mémoire de soi. Selon la version la plus récente du modèle (Conway, 2009), les souvenirs autobiographiques de nature épisodique ne seraient pas stockés en mémoire autobiographique mais au sein d'une mémoire épisodique distincte. Cette description suggère que la mémoire autobiographique serait de nature

relativement sémantique. Les informations conservées dans cette mémoire auraient trait à des informations plus générales relatives à des périodes de vie ou encore à des événements généraux. Piolino et al. (2009), en étudiant l'épisodicité des souvenirs autobiographiques, suggèrent également que certains souvenirs autobiographiques puissent être de nature sémantique, l'individu étant capable de récupérer un souvenir autobiographique sans pouvoir le localiser précisément sur une échelle de temps et/ou spatialement ou encore, sans être capable d'en donner une description détaillée.

Ces différentes conceptions théoriques (Tulving, 1985 ; Conway, 2009) nous ont d'ailleurs conduit à inclure dans notre protocole de recherche une tâche de mémoire sémantique générale.

L'étude de la conscience de la mémoire (étude 3) montre que les performances de rappel correct et de reconnaissance à la tâche de mémoire sémantique sont préservées pour l'ensemble des patients MCI-AD. Parmi les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer probable, les patients anosognosiques présentent des performances déficitaires à la fois en rappel et en reconnaissance, alors que les patients conscients sont déficitaires uniquement en rappel. Cependant, l'ensemble des patients MCI-AD et AD, qu'ils soient anosognosiques ou non, ne se distinguent pas entre eux.

Dans l'étude de la conscience de la personnalité, les patients anosognosiques sont déficitaires par rapport aux personnes âgées de contrôle uniquement en matière de reconnaissance, alors que les patients conscients sont déficitaires sur l'ensemble de l'épreuve. Cependant, comparé l'un à l'autre les deux groupes ne présentent pas des performances significativement différentes qu'il s'agisse du rappel ou de la reconnaissance.

Parmi nos tentatives d'analyses de régression (étude 2), nous n'avons pas pu mettre en évidence une implication spécifique de ce type de connaissance dans la prédiction de l'anosognosie de la mémoire ou de la personnalité.

Malgré ce que suggèrent les données de la littérature, aucune de nos études ne nous permet de conclure sur la participation de la mémoire sémantique dans l'anosognosie de la mémoire ou de la personnalité

7. CRITIQUES ADRESSÉES À NOTRE PROTOCOLE DE RECHERCHE ET À NOS MÉTHODES.

7.1 Calcul du seuil d'anosognosie

La revue de la littérature montre que les procédures utilisées pour déterminer l'anosognosie chez les patients peuvent être différentes d'une étude à l'autre. Dans certains cas, les scores d'anosognosie sont étudiés sans que les patients ne soient distingués en fonction de leur conscience. C'est notamment la méthodologie suivie dans les études ayant effectué des analyses de régression (par exemple, Salmon et al. 2006). Dans d'autres cas, les patients sont répartis en différents groupes selon leur score d'anosognosie. Dans ce contexte, la classification est déterminée soit à partir de l'évaluation de l'anosognosie par un clinicien (par exemple, Vogel et al, 2005), soit à partir d'un score obtenu à un questionnaire de conscience (par exemple, Starkstein et al., 1996). Dans cette dernière condition, aucun consensus n'est formulé quand à la manière de déterminer le seuil. Récemment, Clare, et al. (2010) ont déterminé un seuil d'anosognosie qui correspondait au percentile 95 de la répartition des scores observée dans un groupe de personnes de contrôle à une même épreuve.

Dans le cadre des nos analyses de régression (étude 2), nous cherchions à prédire un score d'anosognosie à partir de performances obtenues dans différentes épreuves cognitives. Dans ce contexte, les patients n'étaient pas différenciés selon leur niveau de conscience. Tant pour le domaine mnésique que pour celui de la personnalité, les résultats des régressions n'étaient pas concluants. Dans ce contexte, les patients ont été répartis selon leur niveau de conscience de leurs déficits mnésiques et de personnalité (étude 3 et 4 respectivement) en patients conscients et anosognosiques. Sur base de l'étude de Clare et al. (2010), le seuil choisi afin de déterminer l'état de conscience des patients correspondait au percentile 95 calculé pour le même questionnaire dans un groupe de personnes âgées de contrôle. L'ensemble des patients avec un score égal ou supérieur à ce critère étaient considérés comme anosognosiques.

La répartition des patients selon leur état de conscience peut être critiquable. Comme suggéré par Clare et al., (2010) il est important de s'assurer

que les patients qui sont considérés comme conscients ne le sont pas uniquement du fait qu'ils n'ont pas changé dans le domaine considéré. Cependant, les résultats d'imagerie obtenus dans nos études 3 et 4 montrent l'utilité d'étudier l'anosognosie selon cette méthode.

Dans nos deux études (étude 3 et 4) la comparaison du score d'anosognosie de l'ensemble des patients par rapport aux personnes âgées de contrôle montre un effet principal du groupe qui suggère que le groupe de patients présente une anosognosie. Cependant, grâce à l'analyse individuelle du score d'anosognosie des patients et à leur répartition en différents groupes sur base de leur état de conscience, les analyses permettent de démontrer que l'ensemble des patients ne présente pas un déficit de conscience, certains d'entre eux se montrant capables de s'évaluer de manière comparable aux personnes âgées de contrôle.

L'étude de la conscience de la personnalité (étude 4) nous permettait d'établir un score de changement à partir des réponses fournies par le proche pour la personnalité actuelle et passée. La distribution du score de changement évalué par les proches montre que, parmi nos patients conscients, certains présentent des modifications de personnalité supérieures au percentile 90 obtenu pour ce même score auprès de personnes âgées de contrôle. Ce résultat suggère que les patients conscients sont capables de considérer leurs changements lorsqu'ils évaluent leur personnalité actuelle.

Bien que sur base de cette répartition des patients, nous n'ayons pas pu établir de profil cognitifs spécifiques chez les patients anosognosiques par rapport aux patients conscients, l'analyse de leur activité cérébrale métabolique nous a permis d'observer un profil d'hypométabolisme spécifique et ce à la fois dans le domaine mnésiques et de la personnalité.

7.2 Méthode de calcul des scores d'anosognosie

Certains auteurs considèrent que l'évaluation des patients telle que réalisée par les informants peut être biaisée pour différentes raisons, comme par exemple un sentiment de fardeau important lié à la prise en charge du patient (DeBettignus, 1990 ; Mangone et al., 1991).

Dans le cadre de notre étude de la conscience de la personnalité (étude 4), un biais dans l'évaluation du proche aurait pu se marquer par une tendance de ceux-ci à répondre de manière systématique par une valeur extrême de l'échelle soit négativement (réponse 1 : « jamais »), soit positivement (réponses 4 : « Totalement »).

Par conséquent, en vue de diminuer l'influence des valeurs extrêmes de notre échelle, nous avons, dans une analyse complémentaire, réduit la cotation des réponses à deux scores. Un score de 1 était alors attribué aux réponses « jamais » et « un peu », un score de 2 aux réponses « assez bien » et « totalement ». Les résultats des analyses effectuées à partir de ces scores regroupés n'étaient pas différents de ceux préalablement observés, suggérant que nous puissions faire confiance à l'évaluation que les proches donnent de la personnalité des patients.

En ce qui concerne l'étude de la conscience de la mémoire (étude 3), cette question a récemment été abordée par Clare et al. (2010). Un score d'anosogonie corrigé a été proposé par ces auteurs dans le but de considérer le poids de l'évaluation du proche et du patient. L'analyse de nos données sur base de ce score corrigé nous conduit à une répartition similaire entre les patients anosognosiques et conscients.

Dans l'ensemble ces données suggèrent que les proches des patients qui ont participé à nos études étaient fiables et n'avaient pas tendance à utiliser les valeurs extrêmes des échelles pour évaluer les patients. L'absence de biais peut être attribuable au fait que nos patients étaient à un stade débutant de la maladie et par conséquent ne nécessitaient pas encore une prise en charge trop importante de la part du proche, contrairement à ce qui a été montré dans l'étude de DeBettignus (1990) sur l'effet du fardeau. Toutefois, afin de compléter nos résultats et d'écarter tout biais potentiel, des analyses complémentaires de corrélation entre l'évaluation des proches et leurs scores au questionnaire de fardeau (Zaritt, 1993) devraient être envisagées.

7.3 Choix des épreuves neuropsychologiques

Les données issues des épreuves cognitives destinées à évaluer les modules du modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) ne nous ont pas permis de distinguer les patients conscients des patients

anosognosiques, qu'il s'agisse des patients diagnostiqués comme Alzheimer probables ou des patients qui l'ont été au cours d'un suivi.

Dans la maladie d'Alzheimer, un déficit au niveau de la mémoire épisodique, de la mémoire autobiographique et des processus exécutifs est couramment rapporté. Nos patients présentent un profil cognitif comparable à celui classiquement observé dans cette pathologie. Ces résultats suggèrent que les patients étaient bel et bien engagés dans la réalisation du protocole expérimental et que nous pouvons dans ces conditions utiliser les données acquises dans ce contexte pour explorer l'anosognosie.

Notre hypothèse selon laquelle un profil cognitif spécifique, représentant la présence d'un dysfonctionnement au niveau d'un (ou de plusieurs) module(s) du modèle n'est donc pas confortée par l'analyse de nos données. Différentes explications peuvent être envisagées afin de comprendre cette absence de résultats :

Premièrement, nos épreuves font appel à des processus cognitifs complexes, comme le montre par exemple la tâche de reconnaissance continue ou la tâche de mémoire épisodique (Souchay et al. 2007). Nous pensons en effet que les processus cognitifs associés aux différents modules du modèle font appel à des ressources cognitives de haut niveau. Ainsi, sur base du modèle de conscience cognitive, émettre un jugement par rapport à ses capacités, implique de la part de l'individu de pouvoir encoder des informations récentes, de les traiter en mémoire à court terme et de les consolider en mémoire à long terme afin d'être en mesure de récupérer ses souvenirs par la suite pour les comparer à des expériences plus récentes. Le résultat de cette comparaison permet finalement de produire un jugement conscient de capacité. Il nous a donc semblé plus opportun d'inclure dans notre batterie d'épreuves neuropsychologiques des tâches impliquant notamment des processus cognitifs de haut niveau plutôt que des tâches plus simples, qui refléteraient moins les processus cognitifs réellement impliqués au sein des différents modules.

Deuxièmement, le modèle de conscience cognitive tel qu'il est proposé n'est peut être pas tout à fait adéquat afin d'expliquer l'anosognosie de la mémoire et de la personnalité telles qu'évaluées à

partir de questionnaires. Sa conception est plutôt basée sur des études relative à la métacognition. La littérature suggère que les tâches de métacognition évaluent des processus de monitoring, et de contrôle différents des processus abordés par la méthode questionnaire.

Troisièmement, et comme déjà suggéré précédemment, en accord avec une explication plus psychologique des mécanismes de l'anosognosie, il n'est pas exclu que des processus non-cognitifs interviennent dans la genèse de l'anosognosie. Bien qu'absents dans le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998), l'implication de facteurs émotionnels dans la conscience de soi est introduite dans le modèle de mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Conway, 2009). Nos études visant à tester le premier modèle, nous n'avons pas inclus d'épreuves destinées à évaluer ce facteur émotionnel dans notre protocole expérimental. Dans le cadre d'études futures, il semble important d'intégrer dans les protocoles de recherche des épreuves à caractère plus psychologique afin d'évaluer l'importance de cette composante dans l'anosognosie.

PROPOSITIONS VISANT À AMÉLIORER LE MODÈLE

Sur base des différentes réflexions présentées dans cette discussion, nous pensons que le modèle de conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) pourrait être amélioré. Pour la plupart, ces améliorations seraient soutenues par le modèle de mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Conway, 2009).

1. INTÉGRATION D'UN MODULE ÉMOTIONNEL

Un point important serait de considérer l'intégration des composantes non-cognitives dans le modèle. Plus particulièrement à la lumière de nos données mais aussi sur base du modèle de mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000), nous pensons que les facteurs émotionnels doivent être considérés dans le cadre de l'évaluation de soi. À l'instar du modèle de mémoire de soi, ce module émotionnel pourrait être considéré comme indépendant mais posséder la capacité d'influer au niveau de chaque autre module du modèle.

2. RENDRE LE MODÈLE PLUS DYNAMIQUE

Selon la conception actuelle du modèle, le processus de jugement de soi est assez rigide, avec des modules reliés entre eux de manière unidirectionnelle. Nous considérons que l'ajout de connexions bidirectionnelles pourrait rendre le modèle plus dynamique et ainsi mieux correspondre à la manière dont procède un individu pour évaluer ses capacités et son self. En effet, il est fort probable qu'une fois la comparaison réalisée, le comparateur (par exemple) engage alors des processus de vérification ou de contrôle (processus exécutif) qui vérifient s'il ne subsiste pas en mémoire à long terme ou en mémoire épisodique des informations plus pertinentes pour confirmer ou non le jugement préalablement établi. Si c'est le cas, le module du comparateur devrait alors établir un nouveau jugement afin de comparer si le résultat de la comparaison est compatible avec les nouvelles informations récupérées. Le mode de fonctionnement du comparateur serait ainsi cyclique, comprenant une étape de récupération d'information, une étape de comparaison et une étape de vérification du résultat de la comparaison.

La proposition de l'intégration d'un module émotionnel qui pourrait intervenir au niveau de différents modules du modèle devrait également contribuer à une certaine dynamique du modèle.

3. OUVRIR L'ÉVALUATION DE SOI À LA PERCEPTION DES AUTRES

Nous pensons que le jugement de soi ne fait pas appel uniquement aux connaissances subjectives de l'individu. Ainsi l'individu, en tant qu'être social, éprouve le besoin de se comparer aux autres personnes. L'identité de l'individu se construit dès qu'il est capable de se comparer aux autres et de comprendre qu'il est un individu unique.

Dans ce contexte, il nous semble que le comparateur gagnerait à intégrer un accès à la perception des autres le concernant lorsqu'il s'évalue. A l'instar du modèle de Conway, cette capacité pourrait se trouver dans le module émotionnel, que nous proposons d'intégrer au modèle, par l'intermédiaire de buts concernant le self-déterminé.

4. ACCÈS AUX CONNAISSANCES GÉNÉRALES

Le rôle des connaissances sémantiques n'est pas réellement abordé dans le modèle de conscience cognitive. Nous pensons néanmoins qu'en dehors de notre mémoire autobiographique, les connaissances générales sémantiques sont prises en compte dans le jugement de soi. Un module à cet effet pourrait être intégré au modèle ainsi révisé. Il serait important que ce module soit relié au système du comparateur. Si le comparateur fonctionne de manière cyclique, comme précédemment proposé, il serait intéressant qu'à l'étape de contrôle le comparateur puisse tenir compte de ce type d'information pour évaluer la validité de sa comparaison. Ainsi par exemple :

A la question « suis-je sportif », le modèle pourrait alors fonctionner de la sorte :

Processus de récupération d'information : "j'ai 60 ans" ; "Je fais du sport une fois par semaine" ; "Je participe également aux marches de mon club chaque dimanche".

Processus de comparaison : « Oui, je suis sportif »

Processus de contrôle issu des connaissances sémantiques générales:
« Est-ce que faire les marches ADEPS peut être considéré comme un sport ? » ; « Oui, je suis sportif ».

Processus de contrôle issu de la perception des autres : « est-ce que le proche me voit comme quelqu'un de sportif ? »

5. PRÉCISION DU MODULE DE LA BASE DE CONNAISSANCES PERSONNELLES

Sur base de la conception de la mémoire autobiographique et de la mémoire épisodique du modèle de mémoire de soi (Conway & Pleydell-Pearce, 2000), nous pensons que le module de la base de connaissances personnelles devrait être mieux précisé.

Conclusion

CONCLUSION

L'ensemble des travaux conduits au cours de cette thèse montre combien l'anosognosie est un concept complexe. Le but de ce travail était d'éprouver le modèle de la conscience cognitive (Agnew & Morris, 1998) afin d'explorer s'il pouvait rendre compte des phénomènes d'anosognosie dans les domaines cognitifs et comportementaux chez des patients présentant une maladie de type Alzheimer.

Bien que l'étude du substrat neural de l'anosognosie à la fois pour le domaine de la mémoire et celui de la personnalité nous a permis d'observer des profils métaboliques spécifiques aux patients anosognosiques, l'analyse conjointe de ces données avec celles issues d'épreuves neuropsychologiques ne nous a pas permis de favoriser un des trois types d'anosognosie que propose le modèle. Plus encore, nos travaux suggèrent que l'anosognosie ne peut pas être expliquée uniquement sur base de déficits cognitifs et ce, qu'il s'agisse du domaine de la mémoire ou de celui de la personnalité. Il semble que des facteurs psychologiques comme l'émotion interviennent dans les processus de jugement de soi.

Dans la continuité de cette thèse, il semble indiqué de continuer à explorer la question de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer afin de mieux en comprendre les mécanismes. Les travaux devraient envisager de manière conjointe des aspects cognitifs mais aussi des aspects plus émotionnels afin d'en déterminer de manière plus précise l'implication de chacun de ces facteurs dans l'anosognosie

Références

REFERENCES

- Abe, N., Suzuki, M., Mori, E., Itoh, M., & Fujii, T. (2007). Deceiving others: distinct neural responses of the prefrontal cortex and amygdala in simple fabrication and deception with social interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 287-295.
- Adam, S. (2006). Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'alzheimer. In C. Belin, A.M. Ergis & O. Moreaud (Eds.), *Actualités sur les démences: Aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp. 135-165). Marseille : Solal.
- Adam, S., & Collette, F. (2007). Mémoire de travail et maladie d'Alzheimer. In G. Aubin, F. Coyette, C. Pradat-Diehl & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 381-412). Marseille : Solal.
- Addis, D.R., Wong, A.T., & Schacter, D.L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45, 1363-1377.
- Agnew, S.K., & Morris, R.G. (1998). The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and proposed model. *Aging and Mental Health*, 2(1), 7-19.
- Alaphilippe, D. (2008). Self-esteem in the elderly. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 6, 167-176.
- Allen-Burge, R., & Storandt, M. (2000). Age equivalence in feeling-of-knowing experiences. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 55, 214-223.
- Amieva, H., Phillips, L.H., Della Sala, S., & Henry, J.D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease : A review. *Brain*, 127, 949-964.
- Anderson, S., & Tranel, D. (1989). Awareness of disease states following cerebral infarction, dementia, and head trauma: Standardized assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, 327-339.

Références

- Andrés, P., & Van der Linden, M. (2000). Age related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 35, 373-380.
- Ansell, E.L., & Bucks, R.S. (1998). Mnemonic anosognosia in Alzheimer's disease: a test of Agnew and Morris. *Neuropsychologia*, 2006, 44, 1095-1102.
- Antoine, C., Antoine, P., Guermonprez, P., & Frigard, B. (2004). Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease. *Encephale*, 30, 570-577.
- Anton, G. (1896). Blindheit nach beiderseitiger Gehirnerkrankung mit Verlust der Oreinterung in Raume. *Mitt. Ver. Arzte 'Steirmark*, 33, 41-46.
- Auchus, A., Goldstein, F., Green, J., & Green, R. (1994). Unawareness of cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 7(1), 25-29.
- Babinski, J. (1914). Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). *Revue Neurologique*, 27, 845-848.
- Badre, D., & Wagner, A.D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45, 2883-2901.
- Balota, D.A., Dolan, P.O., & Duchek, J.M. (2000). Memory changes in healthy older adults. In E. Tulving & F.I.M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 395-410). Oxford University Press: New York.
- Balsis, S., Carpenter, B.D., & Storandt, M. (2005). Personality change precedes clinical diagnosis of dementia of the Alzheimer type. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 60, 98-101.
- Banks, S., & Weintraub, S. (2008). Self-awareness and self-monitoring of cognitive and behavioral deficits in behavioral variant frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 67, 58-68.

- Bastin, C., & der Linden, M.V. (2003). The contribution of recollection and familiarity to recognition memory: a study of the effects of test format and aging. *Neuropsychology*, 17, 14-24.
- Barrett, A.M., Eslinger, P.J., Ballentine, N.H., & Heilman, K.M. (2005). Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology*, 64, 693-699.
- Beer, J.S., John, O.P., Scabini, D., & Knight, R.T. (2006). Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 871-879.
- Berlucchi, G., & Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends in Neurosciences*, 20, 560-564.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., & Conant, L.L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19, 2767-2796.
- Bisiach, E., & Berti, A. (1995). Consciousness in dyschiria. In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 1331-1340). Cambridge, MA: MIT Press.
- Bisiach, E., & Geminiani, G. (1991). Anosognosia Related to Hemiplegia and Hemianopia. In G.P. Prigatano & D.L. Schacter (Eds.), *Awareness of Deficits After Brain Injury* (pp. 17-39). New York, NY: Oxford University Press.
- Bisiach, E., Vallar, G., Perani, D., Papagno, C., & Berti, A. (1986). Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia*, 24, 471-482.
- Bivona, U., Ciurli, P., Barba, C., Onder, G., Azicnuda, E., Silvestro, D., Mangano, R., Rigon, J., & Formisano, R. (2008). Executive function and metacognitive self-awareness after severe traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 862-868.
- Blanke, O., & Arzy, S. (2005). The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neuroscientist*, 11, 16-24.

Références

- Bluck, S. (2003). Autobiographical memory: exploring its functions in everyday life. *Memory, 11*, 113-123.
- Bogod, N.M., Mateer, C.A., & MacDonald, S.W.S. (2003). Self-awareness after traumatic brain injury: a comparison of measures and their relationship to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 9*, 450-458.
- Brandstadter, J., & Greve, W. (1994). The aging self: stabilizing and protective processes. *Developmental Review, 14*, 52-80.
- Brett, M., Anton, J.L., Valabregue, R., & Poline, J.B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox (abstract). Available on CD-ROM in NeuroImage 2002; 16.
- Buckner, R.L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron, 44*, 195-208.
- Burgess, P.W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia, 34*, 263-273.
- Cacchione, P.Z., Powlishta, K.K., Grant, E.A., Buckles, V.D., & Morris, J.C. (2003). Accuracy of collateral source reports in very mild to mild dementia of the Alzheimer type. *Journal of the American Geriatrics Society, 51*, 819-823.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology, 13*, 415-421.
- Calarge, C., Andreasen, N.C., & O'Leary, D.S. (2003). Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *American journal of psychiatry, 160*, 1954-1964.
- Caprara, S. (2003). Personality's correlates of adult development and aging. *European Psychologist, 8*, 131-147.

- Carstensen, L.L., & Lockenhoff, C.E. (2003). Aging, emotion, and evolution: the bigger picture. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1000, 152-179.
- Chatterjee, A., Strauss, M.E., Smyth, K.A., & Whitehouse, P.J. (1992). Personality changes in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 49, 486-491.
- Clare, L. (2002). Developing awareness about awareness in early-stage dementia: the role of psychosocial factors. *Dementia*, 1(3), 295-312.
- Clare, L. (2004). Awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of methods and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 43, 177-196.
- Clare, L., Marková, I., Verhey, F., & Kenny, G. (2005). Awareness in dementia: A review of assessment methods and measures. *Aging and Mental Health*, 9, 394-413.
- Clare, L., Whitaker, C.J., & Nelis, S.M. (2010). Appraisal of memory functioning and memory performance in healthy ageing and early-stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 17, 462-491.
- Clare, L., Wilson, B.A., Carter, G., Roth, I., & Hodges, J.R. (2002). Assessing awareness in early-stage Alzheimer's disease: Development and piloting of the memory awareness rating scale. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(4), 341-362.
- Clarys, D., Isingrini, M., & Gana, K. (2002). Mediators of age-related differences in recollective experience in recognition memory. *Acta psychologica (Amst)*, 109, 315-329.
- Collette, F., Feyers, D., & Bastin, C. (2008). La maladie d'Alzheimer. In K. Dujardin & P. Lemaire (Eds.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique* (pp. 105-122). Paris : Masson.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Der Linden, M.V. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139, 209-221.

Références

- Collette, F., & Van Der Linden, M. (2005). La mémoire de travail. In A.M. Ergis, M.C. Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.), *Mémoire et maladie d'alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées. Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques* (pp. 35-71). Marseille: Solal.
- Collette, F., Van der Linden, M., Juillerat, A., & Meulemans, T. (2003). A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. In R. Mulligan, M. Van der Linden & A. Juillerat (Eds.), *Clinical management of early Alzheimer's disease* (pp. 33-73). Mahwah: Erlbaum.
- Conway, M.A. (2003). Commentary: cognitive-affective mechanisms and processes in autobiographical memory. *Memory*, 11, 217-224.
- Conway, M.A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language*, 53, 594-628.
- Conway, M.A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, 47, 2305-2313.
- Conway, M.A., & Pleydell-Pearce, C.W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107, 261-288.
- Conway, M.A., Pleydell-Pearce, C.W., Whitecross, S.E., & Sharpe, H. (2003). Neurophysiological correlates of memory for experienced and imagined events. *Neuropsychologia*, 41, 334-340.
- Copeland, M.P., Daly, E., Hines, V., Mastromauro, C., Zaitchik, D., Gunther, J., & Albert, M. (2003). Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17, 1-8.
- Correa, D.D., Graves, R.E., & Costa, L. (1996). Awareness of memory deficit in Alzheimer's patients and memory-impaired older adults. *Aging, Neuropsychology and Cognition: a Journal on Normal and Dysfunctional Development*, 3, 215-228.
- Cosentino, S., & Stern, Y. (2005). Metacognitive theory and assessment in dementia: do we recognize our areas of weakness? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 910-919.

- Costa, P.T., & McCrae, R.R. (1988). Personality in adulthood: a six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the NEO Personality Inventory. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 853-863.
- Costa, P.T., & McCrae, R.R. (1989). Personality continuity and the changes of adult life. In M. Storandt & G.R. VandenBos (Eds.), *The adult years : Continuity and change* (pp. 45-77). Washington, DC: American Psychological Association.
- Costa, P.T., & McCrae, R.R. (2006). Age changes in personality and their origins: comment on Roberts, Walton, and Viechtbauer (2006). *Psychological bulletin*, 132, 26-28.
- Csikszentmihalkyi, M., & Beattie, O.V. (1979). Life themes: A theoretical and empirical exploration of their origins and effects. *Journal of Humanistic Psychology*, 19, 45-63.
- Cui, X., Jeter, C.B., Yang, D., Montague, P.R., & Eagleman, D.M. (2007). Vividness of mental imagery : individual variability can be measured objectively. *Vision Research*, 47, 474-478.
- Dalla Barba, G.F. (2002). Memory, consciousness and temporality. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Der Linden, M.V., Laureys, S., Fiore, G.D., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage*, 25, 616-624.
- D'Argembeau, A., Feyers, D., Majerus, S., Collette, F., Der Linden, M.V., Maquet, P., & Salmon, E. (2008). Self-reflection across time: cortical midline structures differentiate between present and past selves. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3, 244-252.
- D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Balteau, E., Luxen, A., Maquet, P., & Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective-taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 935-944.

Références

- Daneman, M., & Carpenter, P.A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19, 450-466.
- Dawson, D.V., Welsh-Bohmer, K.A., & Siegler, I.C. (2000). Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14(1), 11-19.
- DeBettignies, B.H., Mahurin, R.K., & Pirozzolo, F.J. (1990). Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 355-363.
- Decety, J., Chaminade, T., Grèze, J., & Meltzoff, A. (2002). A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *Neuroimage*, 15, 265-272.
- Decety, J., & Grèzes, J. (2006). The power of simulation: imagining one's own and other's behavior. *Brain Research*, 1079, 4-14.
- Dehaene, S., Changeux, J., Naccache, L., Sackur, J., & Sergent, C. (2006). Conscious preconscious and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 204-211.
- Dehaene, S., & Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79, 1-37.
- Deichmann, R., Schwarzbauer, C., & Turner, R. (2004). Optimisation of the 3D MDEFT sequence for anatomical brain imaging: technical implications at 1.5 and 3 T. *Neuroimage*, 21, 757-767.
- Deltour, J. J. (1993). Echelle de vocabulaire de Mill Hill de J. C. Raven. Adaptation française 'et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM 38) [Mill-Hill vocabulary scale of J. C. Raven. French adaptation and European norms]. Braine-le-Château, Belgium: Editions L'application des techniques modernes.

- Derouesné, C., Piquard, A., Thibault, S., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2001). Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. A study of 150 community-dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver. *Revue Neurologique(Paris)*, 157, 162-177.
- Derouesné, C., Thibault, S., Lagha-Pierucci, S., Baudouin-Madec, V., Ancrì, D., & Lacomblez, L. (1999). Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 1019-1030.
- Desmette, D., Hupet, M., Schelstraete, M., Van der Linden, M. (1995). Adaptation en langue française du " Reading Span Test " de Daneman et Carpenter (1980). *L'Année Psychologique*, 95, 459-482.
- Digman, J.M. (1990). Personality structure: Emergence of the five-factor model. *Annual Review of Psychology*, 41, 417-40.
- Donnellan, M.B., & Lucas, R.E. (2008). Age differences in the Big Five across the life span: evidence from two national samples. *Psychology and Aging*, 23, 558-566.
- Drag, L.L., & Bieliauskas, L.A. (2010). Contemporary review 2009: cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23, 75-93.
- Duke, L.M., Seltzer, B., Seltzer, J.E., & Vasterling, J.J. (2002). Cognitive components of deficit awareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16, 359-369.
- Duval, C., Desgranges, B., Eustache, F., & Piolino, P. (2009). Looking at the self under the microscope of cognitive neurosciences : from self-consciousness to consciousness of others. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 7, 7-19.
- Ecklund-Johnson, E., & Torres, I. (2005). Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: operational definitions and empirical findings. *Neuropsychology Review*, 15, 147-166.
- Eskey, A. (1958). Insight and prognosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 426-429.

Références

- Feher, R.K., Inbody, S.B., Crook, T.H., & Pirozzolo, F.J. (1991). Anosognosia in Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 4(2), 136-146.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of psychiatric research*, 12 (3), 189–198.
- Fossati, P., Hevenor, S.J., Graham, S.J., Grady, C., Keightley, M.L., Craik, F., & Mayberg, H. (2003). In search of the emotional self : an FMRI study using positive and negative emotional words. *American journal of psychiatry*, 160, 1938-1945.
- Friston, K.J., Buchel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in Neuroimaging. *NeuroImage*, 6, 218-229.
- Gallagher, H.L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., & Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories : an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38, 11-21.
- Gallo, D.A., Chen, J.M., Wiseman, A.L., Schacter, D.L., & Budson, A.E. (2007). Retrieval monitoring and anosognosia in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21, 559-568.
- Gardini, S., Cornoldi, C., Beni, R.D., & Venneri, A. (2006). Left mediotemporal structures mediate the retrieval of episodic autobiographical mental images. *Neuroimage*, 30, 645-655.
- Gutchess, A.H., Kensinger, E.A., Yoon, C., & Schacter, D.L. (2007). Ageing and the self-reference effect in memory. *Memory*, 15, 822-837.
- Gil, R. (2007). Self-consciousness, consciousness of the other and dementias. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 5, 87-99.
- Gil, R., Arroyo-Anllo, E.M., Ingrand, P., Gil, M., Neau, J. P., Ornon, C., & Bonnaud, V. (2001). Self-consciousness and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 104, 296-300.

- Gilboa, A. (2010). Strategic retrieval, confabulations, and delusions: theory and data. *Cognitive Neuropsychiatry*, 15, 145-180.
- Goldberg, L.R. (1990). An alternative "Description of personality": The Big-Five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 1216-1229.
- Graham, D.P., Kunik, M.E., Doody, R., & Snow, A.L. (2005). Self-reported awareness of performance in dementia. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25, 144-152.
- Grèzes, J., Frith, C.D., & Passingham, R.E. (2004). Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: an fMRI study. *Neuroimage*, 21, 744-750.
- Hannesdottir, K., & Morris, R.G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, 43, 1020-1030.
- Hanyu, H., Sato, T., Akai, T., Shimizu, S., Hirao, K., Kanetaka, H., Iwamoto, T., & Koizumi, K. (2008). Neuroanatomical correlates of unawareness of memory deficits in early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(4), 347-353.
- Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., Dolan, R., Frackowiak, R., & Frith, C. (1996). 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, 8, 197-201.
- Harvey, P., Fossati, P., & Lepage, M. (2007). Modulation of memory formation by stimulus content: specific role of the medial prefrontal cortex in the successful encoding of social pictures. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 351-362.
- Harwood, D.G., Sultzer, D.L., Feil, D., Monserratt, L., Freedman, E., & Mandelkern, M.A. (2005). Frontal lobe hypometabolism and impaired insight in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 934-941.
- Harwood, D.G., Sultzer, D.L., & Wheatley, M.V. (2000). Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric

Références

- symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 13, 83-88.
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E.A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *The Journal of Neuroscience*, 27, 14365-14374.
- Heatherton, T.F., Wyland, C.L., Macrae, C.N., Demos, K.E., Denny, B.T., & Kelley, W.M. (2006). Medial prefrontal activity differentiates self from close others. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1, 18-25.
- Higgins, E.T. (1996). The "self digest" : self-knowledge serving self-regulatory functions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 71, 1062-1083.
- Hynes, C.A., Baird, A.A., & Grafton, S.T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, 44, 374-383.
- Jacomb, P.A., & Jorm, A.F. (1996). Personality change in dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 201-207.
- Johnson, S.C., Baxter, L.C., Wilder, L.S., Pipe, J.G., Heiserman, J.E., & Prigatano, G.P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125, 1808-1814.
- Jones, C.J., Livson, N., & Peskin, H. (2003). Longitudinal hierarchical linear modeling analyses of California Psychological Inventory data from age 33 to 75: an examination of stability and change in adult personality. *Journal of Personality Assessment*, 80, 294-308.
- Kahn, I., Davachi, L., & Wagner, A.D. (2004). Functional-neuroanatomic correlates of recollection: implications for models of recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, 24, 4172-4180.
- Kalbe, E., Salmon, E., Perani, D., Holthoff, V., Sorbi, S., Elsner, A., Weisenbach, S., Brand, M., Lenz, O., Kessler, J., Luedecke, S., Ortelli, P., & Herholz, K. (2005). Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 349-356.

- Karnath, H., & Baier, B. (2010). Right insula for our sense of limb ownership and self-awareness of actions. *Brain Structure and Function*, 214, 411-417.
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., & Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 697-704.
- Kaszniak, A.W., & Zak, M.G. (1996). On the neuropsychology of metamemory: Contributions from the study of amnesia and dementia. *Learning and Individual Differences*, 8, 355-381.
- Korsakoff, S.S. (1889). Etude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire. *Revue Philosophique de la France et de l'Etranger*, 28, 501-530.
- Kelley, W.M., Macrae, C.N., Wyland, C.L., Caglar, S., Inati, S., & Heatherton, T.F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 785-794.
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, 42, 335-346.
- Kim, S.H., & Hamann, S. (2007). Neural correlates of positive and negative emotion regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 776-798.
- Kirby, D.M., & Gardner, R.C. (1972). Ethnic stereotypes: norms on 208 words typically used in their assessment. *Canad J Psycho*, 16, 140-154.
- Kircher, T.T., Senior, C., Phillips, M.L., Benson, P.J., Bullmore, E.T., Brammer, M., Simmons, A., Williams, S.C., Bartels, M., & David, A.S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10, 133-144.
- Kitwood, T. (1997). Dementia reconsidered: the person comes first. Buckingham: Open University Press.

Références

- Kiyak, H.A., Teri, L., & Borson, S. (1994). Physical and functional health assessment in normal aging and in Alzheimer's disease : self-reports vs family reports. *Gerontologist*, 34, 324-330.
- Klein, S.B., Cosmides, L., & Costabile, K.A. (2003). Preserved knowledge of self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition*, 21, 157-165.
- Klein, S.B., Loftus, J., & Kihlstrom, J.F. (1996). Self-knowledge of an amnesic patient: toward a neuropsychology of personality and social psychology. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125, 250-260.
- Klein, S.B., Rozendal, K., & Cosmides, L. (2002). A social-cognitive neuroscience analysis of the self. *Social Cognition* 20 (2), 105-135.
- Koss, E., Patterson, M.B., Ownby, R., Stuckey, J.C., & Whitehouse, P.J. (1993). Memory evaluation in Alzheimer's disease. Caregivers' appraisals and objective testing. *Archives of Neurology*, 50, 92-97.
- Kotler-Cope, S., & Camp, C.J. (1995). Anosognosia in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9, 52-56.
- Lafleche, G., & Albert, M.S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9, 313-320.
- Lamm, C., Batson, C.D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 42-58.
- Lautenschlager, N.T., & Förstl, H. (2007). Personality change in old age. *Curr Opin Psychiatry*, 20, 62-66.
- Leicht, H., Berwig, M., & Gertz, H. (2010). Anosognosia in Alzheimer's disease: the role of impairment levels in assessment of insight across domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 463-473.
- Lemaire, C., Damhaut, P., Lauricella, B., Mosdzianowski, C., Morelle, J.L., Monclus, M., Van Naemen, J., Mulleneers, E., Aert, J., Plenevaux, A., Brihaye, C., & Luxen A. (2002). Fast [18F]FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 45, 435-447.

- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging, 17*, 677-689.
- Levine, B., Turner, G.R., Tisserand, D., Hevenor, S.J., Graham, S.J., & McIntosh, A.R. (2004). The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*, 1633-1646.
- Leary, M.R. (2007). Motivational and emotional aspects of the self. *Annual Review of Psychology, 58*, 317-344.
- Levinoff, E.J., Phillips, N.A., Verret, L., Babins, L., Kelner, N., Akerib, V., & Chertkow, H. (2006). Cognitive estimation impairment in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 20*, 123-132.
- Lin, I.F., Spiga, R., & Fortsch, W. (1979). Insight and adherence to medication in chronic schizophrenics. *Journal of Clinical Psychiatry, 40*, 430-432.
- Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Bullmore, E.T., Wheelwright, S.J., Sadek, S.A., Suckling, J., Baron-Cohen, S., & MRC AIMS Consortium. (2009). Shared Neural Circuits for Mentalizing about the Self and Others. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*, 1623-1635.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Somsak, D., Dew, M.A., & DeKosky, S.T. (1994). Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *European Neurology, 34*, 277-282.
- Lou, H.C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J.P., Nowak, M., Kjaer, T.W., Sackeim, H.A., & Lisanby, S.H. (2004). Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*, 6827-6832.
- Lundstrom, B.N., Ingvar, M., & Petersson, K.M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage, 27*, 824-834.
- Luzzi, S., Piccirilli, M., & Provinciali, L. (2007). Perception of emotions on happy/sad chimeric faces in alzheimer's disease : Relationship with

Références

- cognitive functions. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 7, 130-135.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S., & Buonocore, M.H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104, 667-676.
- Mangone, C.A., Hier, D.B., Gorelick, P.B., Ganellen, R.J., Langenberg, P., Boarman, R., & Dollear, W.C. (1991). Impaired insight in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4, 189-193.
- Marková, I.S., Clare, L., Wang, M., Romero, B., & Kenny, G. (2005). Awareness in dementia: conceptual issues. *Aging and Mental Health*, 9, 386-393.
- Marquié, J.C., & Huet, N. (2000). Age differences in feeling-of-knowing and confidence judgements as a function of knowledge domain. *Psychology and Aging*, 15, 451-460.
- Martini, T.S., & Dion, K.L. (2001). Developmental expectations of personal change for the self and others. *Basic Appl Soc Psychol*, 23, 21-28.
- McCrae, R.R., Costa, P.T., Ostendorf, F., Angleitner, A., Hrebícková, M., Avia, M.D., Sanz, J., Sánchez-Bernardos, M.L., Kusdil, M.E., Woodfield, R., Saunders, P.R., & Smith, P.B. (2000). Nature over nurture: temperament, personality, and life span development. *Journal of Personality and Social Psychology*, 78, 173-186.
- McDermott, K.B., Szpunar, K.K., & Christ, S.E. (2009). Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia*, 47, 2290-2298.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- McGlynn, S.M. (1998). Impaired awareness of deficits in a psychiatric context: Implication for rehabilitation. In D. Hacker, J. Dunlosky & A. Graesser

- (Eds.), *Metacognition in 'educational theory and practice* (pp. 221–248). London : Erlbaum.
- McGlynn, S.M., & Schacter, D.L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 143-205.
- Meins, W., & Dammast, J. (2000). Do personality traits predict the occurrence of Alzheimer's disease? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 120-124.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 805-809.
- Mickley, K.R., & Kensinger, E.A. (2009). Phenomenological characteristics of emotional memories in younger and older adults. *Memory*, 17, 528-543.
- Migliorelli, R., Tesón, A., Sabe, L., Petracca, G., Petracchi, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S.E. (1995). Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, 338-344.
- Mimura, M. (2008). Memory impairment and awareness of memory deficits in early-stage Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*, 215, 133-140.
- Mimura, M., & Yano, M. (2006). Memory impairment and awareness of memory deficits in early-stage Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*, 17, 253-266.
- Mograb, D.C., Brown, R.G., & Morris, R.G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease--the petrified self. *Conscious Cogn*, 18, 989-1003.
- Morris, R.G., & Hannesdottir, K. (2004). Insight and cognition in Alzheimer's disease. In R. G. Morris & J. Becker (Eds.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease* (pp. 275-296). Oxford: Oxford University Press.
- Moulin C.J.A., Perfect, T.J., & Jones, R.W. (2000). Evidence for intact memory monitoring in Alzheimer's Disease: metamemory sensitivity at encoding. *Neuropsychologia*, 38, 1242-1250.

Références

- Nelson, T., & Narens, L. (1990). Metamemory: a theoretical framework and new findings. *The Psychology of Learning and Motivation*, 26, 125-322.
- Northoff, G., & Bermpohl, F. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 102-107.
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain - a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*, 31, 440-457.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 11280-11285.
- Ochsner, K.N., Knierim, K., Ludlow, D.H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., & Mackey, S.C. (2004). Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1746-1772.
- Ohira, H., Nomura, M., Ichikawa, N., Isowa, T., Iidaka, T., Sato, A., Fukuyama, S., Nakajima, T., & Yamada, J. (2006). Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *Neuroimage*, 29, 721-733.
- Onor, M.L., Trevisiol, M., Negro, C., & Aguglia, E. (2006). Different perception of cognitive impairment behavioral disturbances and functional disabilities between persons with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease and their caregivers. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 21, 333-338.
- Ott, B.R., Lafleche, G., Whelihan, W.M., Buongiorno, G.W., Albert, M.S., & Fogel, B.S. (1996). Impaired awareness of deficits in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 10, 68-76.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.

- Pfeifer, J.H., Masten, C.L., Borofsky, L.A., Dapretto, M., Fuligni, A.J., & Lieberman, M.D. (2009). Neural correlates of direct and reflected self-appraisals in adolescents and adults: when social perspective-taking informs self-perception. *Child Development, 80*, 1016-1038.
- Pia, L., & Tamietto, M. (2006). Unawareness in schizophrenia: neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 60*, 531-537.
- Pillemer, D.B. (1998). What is remembered about early childhood events? *Clinical Psychology Review, 18*, 895-913.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness : Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain, 126*, 2203-2219.
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory, 10*, 239-257.
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the *course* of time : cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia, 47*, 2314-2329.
- Piolino, P., Giffard-Quillon, G., Desgranges, B., Chételat, G., Baron, J., & Eustache, F. (2004). Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage, 22*, 1371-1383.
- Quarantelli, M., Berkouk, K., Prinster, A., Landeau, B., Svarer, C., Balkay, L., Alfano, B., Brunetti, A., Baron, J. & Salvatore, M. (2004). Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *Medicine Journal of Nuclear Medicine, 45*, 192-201.
- Rankin, K.P., Baldwin, E., Pace-Savitsky, C., Kramer, J.H., & Miller, B.L. (2006). Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76*, 632-639.
- Reed, B.R., Jagust, W.J., & Coulter, L. (1993). Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral

Références

- perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 231-244.
- Ries, M.L., Jabbar, B.M., Schmitz, T.W., Trivedi, M.A., Gleason, C.E., Carlsson, C.M., Rowley, H.A., Asthana, S., & Johnson, S.C. (2007). Anosognosia in mild cognitive impairment: Relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 450-461.
- Reisberg, B., Gordon, B.H., McCarthy, M., & de Leon MJ. (1985). Insight and denial accompanying progressive cognitive decline in normal aging and Alzheimer's disease. In B. StanleyB (ed.), *Geriatric Psychiatric, Ethical and Legal Issues* (pp. 38-79). Washington, DC: American Psychiatry Press.
- Roberts, B.W., & Mroczek, D. (2008). Personality Trait Change in Adulthood. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 31-35.
- Roberts, B.W., Walton, K.E., & Viechtbauer, W. (2006). Personality traits change in adulthood: reply to Costa and McCrae (2006). *Psychological bulletin*, 132, 29-32.
- Robinson, J.A. (1992). First experience memories : Contexts and function in personal histories. In M.A. Conway, D.C. Rubin, H. Spinnler & W.A. Wagenaar (Eds.), *Theoretical perspectives on autobiographical memory* (pp. 223-239). Dordrecht, the Netherlands : Kluwer Academic.
- Rosen, H.J., Alcantar, O., Rothlind, J., Sturm, V., Kramer, J.H., Weiner, M., & Miller, B.L. (2010). Neuroanatomical correlates of cognitive self-appraisal in neurodegenerative disease. *Neuroimage*, 49, 3358-3364.
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., Péters, F., Degueldre, C., Baiteau, E., Luxen, A., Maquet, P., & Salmon, E. (2009). Perspective taking to assess self-personality : what's modified in Alzheimer's disease ? *Neurobiology of Aging*, 30, 1637-1651.
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, 4, 546-550.

- Rugg, M.D., Otten, L.J., & Henson, R.N.A. (2002). The neural basis of episodic memory: evidence from functional neuroimaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series b, Biological Sciences*, 357, 1097-1110.
- Sabat, S.R. (1994). Excess disability and malignant social psychology: a case study of Alzheimer's disease. *Journal of Community and Applied Social Psychology*, 4, 157-166.
- Sabat, S. (1995). The Alzheimer's disease sufferer as a semiotic subject. *Philosophy, Psychiatry, and Psychology*, 1, 145-160.
- Sabat, S. (2001). The experience of Alzheimer's disease: life through a tangled veil. Oxford, U.K.: Blackwell Publishers.
- Sabat, S.R., & Harré, R. (1992). The construction and deconstruction of self in Alzheimer's disease. *Ageing and Society*, 12, 443-461.
- Sabat, S.R., Wiggs, C., & Pinizzotto, A. (1984). Alzheimer's disease: clinical vs observational studies of cognitive ability. *Journal of Clinical and Experimental Gerontology*, 6, 337-359.
- Salmon, E., Perani, D., Collette, F., Feyers, D., Kalbe, E., Holthoff, V., Sorbi, S., & Herholz, K. (2008). A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 176-179.
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., Delbeuck, X., Beuthien-Baumann, B., Pelati, O., Lespagnard, S., Collette, F., & Garraux, G. (2006). Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 27, 588-597.
- Salmon, E., Ruby, P., Perani, D., Kalbe, E., Laureys, S., Adam, S., Collette, F. (2005). Two aspects of impaired consciousness in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 150, 287-298.
- Schacter, D.L. (1990). Toward a cognitive neuropsychology of awareness: implicit knowledge and anosognosia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(1), 155-178.

Références

- Schacter, D.L., Kaszniak, A.W., Kihlstrom, J.F., & Valdiserri, M. (1991). The relation between source memory and aging. *Psychology and Aging, 6*, 559-568.
- Schmitz, T.W., & Johnson, S.C. (2006). Self-appraisal decisions evoke dissociated dorsal-ventral aMPFC networks. *Neuroimage, 30*, 1050-1058.
- Schmitz, T.W., Kawahara-Baccus, T.N., & Johnson, S.C. (2004). Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. *Neuroimage, 22*, 941-947.
- Seltzer, B. Vasterling, J.J., Mathias, C.W., & Brennan, A. (2001). Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioural Neurology, 14*, 122-129.
- Sevush, S., & Leve, N. (1993). Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *American journal of psychiatry, 150*, 748-751.
- Shibata, K., Narumoto, J., Kitabayashi, Y., Ushijima, Y., & Fukui, K. (2008). Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters, 435*, 7-10.
- Siegler, I.C., Dawson, D.V., & Welsh, K.A. (1994). Caregiver ratings of personality change in Alzheimer's disease patients: a replication. *Psychology and Aging, 9*, 464-466.
- Siegler, I.C., Welsh, K.A., Dawson, D.V., Fillenbaum, G.G., Earl, N.L., Kaplan, E.B., & Clark, C.M. (1991). Ratings of personality change in patients being evaluated for memory disorders. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 5*, 240-250.
- Smith, C.A., Henderson, V.W., McCleary, C.A., Murdock, G.A., & Buckwalter, J.G. (2000). Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22*, 437-444.
- Souchay, C., & Isingrini, M. (2004). Age related differences in metacognitive control: role of executive functioning. *Brain and Cognition, 56*, 89-99.

- Souchay, C., Isingrini, M., & Espagnet, L. (2000). Aging, episodic memory feeling-of-knowing, and frontal functioning. *Neuropsychology*, 14, 299-309.
- Souchay, C., Isingrini, M., & Gil, R. (2002). Alzheimer's disease and feeling-of-knowing in episodic memory. *Neuropsychologia*, 40, 2386-2396.
- Souchay, C., & Moulin, C.J.A. (2009). Memory and consciousness in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 6, 186-195.
- Souchay, C., Moulin, C.J.A., Clarys, D., Taconnat, L., & Isingrini, M. (2007). Diminished episodic memory awareness in older adults: Evidence from feeling-of-knowing and recollection. *Consciousness and Cognition*, 16, 769-784.
- Starkstein, S., Chemerinski, E., Sabe, L., Kuzis, G., Petracca, G., Teson, A. & Ramon, L. (1997). Propsective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 171, 47-52.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R.G. (2006). A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 719-725.
- Starkstein, S.E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *American journal of psychiatry*, 158, 872-877.
- Starkstein, S.E., Sabe, L., Chemerinski, E., Jason, L., & Leiguarda, R. (1996). Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61, 485-490.
- Starkstein, S.E., Vázquez, S., Migliorelli, R., Tesón, A., Sabe, L., & Leiguarda, R. (1995). A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52, 415-420.
- Stepaniuk, J., Ritchie, L.J., & Tuokko, H. (2008). Neuropsychiatric impairments as predictors of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 23, 326-333.

Références

- Stewart, G., McGeown, W., Shanks, M., & Venneri, A. (2010). Anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 22, 180-187.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., & Knight, R.T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640-656.
- Stuss, D.T., Gallup, G.G., Jr., & Alexander, M.P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, 124, 279-286.
- Strauss, M.E., Pasupathi, M., & Chatterjee, A. (1993). Concordance between observers in descriptions of personality change in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 8, 475-80.
- Stuss, D.T., Picton, T.W., & Alexander, M.P. (2001). Consciousness, self-awareness and the frontal lobes. In S. Salloway, P. Malloy & J. Duffy (Eds.), *The frontal lobes and neuropsychiatric illness* (pp. 101-109). American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Svarer, C., Madsen, K., Hasselbalch, S.G., Pinborg, L.H., Haugbøl, S., Frøkjær, V.G., Holm, S., Paulson, O.B., & Knudsen, G.M. (2005). MR-based automatic delineation of volumes of interest in human brain PET images using probability maps. *Neuroimage*, 24, 969-979.
- Svoboda, E., McKinnon, M.C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2189-2208.
- Tabert, M.H., Albert, S.M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., & Devanand, D.P. (2002). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*, 58, 758-764.
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Matsuda, T., Asai, K., & Okubo, Y. (2004). Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment : an fMRI study. *Neuroimage*, 23, 967-974.
- Talassi, E., Cipriani, G., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2007). Personality changes in Alzheimer's disease. *Aging and Mental Health*, 11, 526-531.

- Terracciano, A., McCrae, R.R., Brant, L.J., & Costa, P.T. (2005). Hierarchical linear modeling analyses of the NEO-PI-R scales in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Psychology and Aging, 20*, 493-506.
- Tracy, J.L., & Robins, R.W. (2004). Putting the self into self-conscious emotions: A theoretical model. *Psychological Inquiry, 15* (2), 103-123.
- Trivedi, M.A., Schmitz, T.W., Ries, M.L., Hess, T.M., Fitzgerald, M.E., Atwood, C.S., Rowley, H.A., Asthana, S., Sager, M.A., & Johnson, S.C. (2008). fMRI activation during episodic encoding and metacognitive appraisal across the lifespan: risk factors for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 46*, 1667-1678.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness Canadian. *Psychology, 26* (1), 1-12.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology, 53*, 1-25.
- Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., & Laureys, S. (2010). Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*(3), 1-9.
- Vasterling, J.J., Seltzer, B., & Watrous, W.E. (1997). Longitudinal assessment of deficit unawareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioural Neurology, 10*, 197-202.
- Vasterling, J.J., Seltzer, B., Foss, M.W., & Vanderbrook, V. (1995). Unawareness of deficit in Alzheimer's disease: domain-specific differences and disease correlates. *Cognitive and behavioral neurology, 8*(1), 26-32.
- Verhey, F.R.J., Rozendaal, N., Ponds, R.W.H.M., & Jolles, J. (1993). Dementia, awareness and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 8*(10), 851-856.
- Vogel, A., Hasselbalch, S.G., Gade, A., Ziebell, M., & Waldemar, G. (2005). Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 20*, 238-246.

Références

- Vogel, A., Stokholm, J., Gade, A., Andersen, B.B., Hejl, A., & Waldemar, G. (2004). Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 181-187.
- Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happé, F., Falkai, P., Maier, W., Shah, N.J., Fink, G.R., & Zilles, K. (2001). Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*, 14, 170-181.
- Weinstein, E.A. (1991). Anosognosia and denial of illness. In G.P. Prigatano & D.L. Schacter (Eds.), *Awareness of deficit after brain injury: clinical and theoretical issues* (pp. 240–257). New York: Oxford University Press.
- Weinstein, E.A., Friedland, R.P., & Wagner, E.E. (1994). Denial/unawareness of impairment and symbolic behavior in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 7, 176–184.
- Welleford, E.A., Harkins, S.W., & Taylor, J.R. (1995). Personality change in dementia of the Alzheimer's type: Relations to caregiver personality and burden. *Experimental Aging Research*, 21, 295-314.
- Wernicke, C. (1874). *Der Aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Cohn and Weigert.
- Wise, S.P. (1985). The primate premotor cortex: past, present and preparatory. *The Annual Review of Neuroscience* 8, 1-19.
- Wolf, I., Dziobek, I., & Heekeren, H.R. (2010). Neural correlates of social cognition in naturalistic settings: a model-free analysis approach. *Neuroimage*, 49, 894-904.
- Yakushev, I., Landvogt, C., Buchholz, H., Fellgiebel, A., Hammers, A., Scheurich, A., Schmidtman, I., Gerhard, A., Schreckenberger, M., & Bartenstein, P. (2008). Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Research*, 164, 143-153.

- Yaoi, K., Osaka, N., & Osaka, M. (2009). Is the self special in the dorsomedial prefrontal cortex? An fMRI study. *Social Neuroscience*, 4, 455-463.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V.O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatry Research*, 17, 37-49.
- Yonelinas, A. (2002). The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46, 441-517.
- Yonelinas, A.P., Hopfinger, J.B., Buonocore, M.H., Kroll, N.E., & Baynes, K. (2001). Hippocampal, parahippocampal and occipital-temporal contributions to associative and item recognition memory: an fMRI study. *Neuroreport*, 12, 359-363.
- Zaitchick, D., & Albert, M.S. (2004). Cognition and emotion. In R. Morris & J. Becker (Eds.), *Cognitive neuropsychology of alzheimer's disease*. Oxford : Oxford University Press.
- Zanetti, O., Geroldi, C., Frisoni, G.B., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1999). Contrasting results between caregiver's report and direct assessment of activities of daily living in patients affected by mild and very mild dementia : the contribution of the caregiver's personal characteristics. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 196-202.